

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/080377 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/14, 409/14, 405/14, 417/14,
471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12,
413/12, A61K 31/4375, 31/444, A61P 1/04, 1/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002610

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 18 日 (18.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

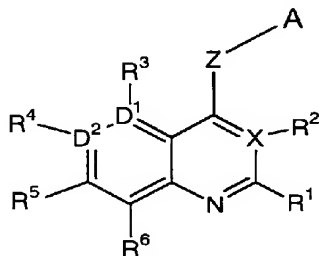
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-045383 2004 年 2 月 20 日 (20.02.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)
[JP/JP]; 〒1048288 東京都中央区新川二丁目 1 〇 番
1 号 Tokyo (JP).

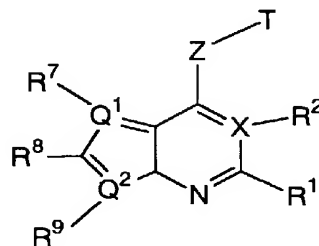
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水 清
(SHIMIZU, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市
宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
Gunma (JP). 清水 寿通 (SHIMIZU, Toshiyuki) [JP/JP];
〒3701295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒
株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 川上 和城(KAWAKAMI, Kazuki) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高
崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研
究所内 Gunma (JP). 名小路 昌祥 (NAKOJI, Masayoshi)
[JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟
麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 酒井 輝
行 (SAKAI, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3701295 群馬県高崎
市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研
究所内 Gunma (JP).(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
1000005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士
ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND HAVING TGF- β INHIBITORY ACTIVITY AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAIN-
ING SAME(54) 発明の名称: TGF β 阻害活性を有する化合物およびそれを含んでなる医薬組成物

(I)



(II)

(57) Abstract: Disclosed are compounds represented by the formula (I) or (II) below, and pharmacologically acceptable salts and solvates thereof. The compounds have TGF- β inhibitory activity.(57) 要約: 本発明による化合物は式(I)もしくは式(II)の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物である。本発明は TGF β 阻害活性を有する化合物の提供をその目的とする。【化 1】

WO 2005/080377 A1



BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

TGF β 阻害活性を有する化合物およびそれを含んでなる医薬組成物 発明の背景

[0001] 発明の分野

本発明は、TGF β 阻害活性を有する化合物に関する。また本発明は、TGF β 阻害が治療上有効である疾患の予防または治療に有用な医薬組成物に関する。

[0002] 背景技術

TGF β (Transforming Growth Factor- β)は、細胞の増殖分化、組織障害後の修復や再生を調節する生体にとって極めて重要なサイトカインである。そのシグナルの破綻は、様々な疾患の発症および進展に繋がることが知られている。

TGF β と疾患との関係でよく知られているものとして、臓器または組織の線維化が挙げられる。臓器または組織の線維化は、臓器等が何らかの原因によって損傷を受けた時に、その修復または防御機構として、細胞外基質が臓器内に過剰に蓄積することにより生じる。細胞外基質とは、組織の細胞を取り巻く物質をいう。主なものとしては、コラーゲン、エラスチン等の線維性タンパク質、プロテオグリカン等の複合糖質、および、フィブロネクチン、ラミニン等の糖タンパク質等が挙げられる。

[0003] 臓器の線維化は、それが軽微である場合には、修復瘢痕も残らずに、臓器は正常に回復するが、臓器の障害の程度が大きい場合や持続する場合には、線維化が臓器の本来の機能に障害を与える。さらに、それが原因となって新たな線維化を生じるといった悪循環が形成される。究極的には臓器の不全が生じ、最悪の場合、死亡に至ることがある。

[0004] TGF β は、細胞外基質の蓄積に対して重要な役割を果たしていることが知られている。

例えば、TGF β を正常な動物に投与すると様々な組織において線維化が起こることが知られている (International Review of Experimental Pathology, 34B: 43-67, 1993)。また、TGF β 1を高発現するトランスジェニックマウス、または正常動物へのTGF β 1遺伝子の導入においても迅速な組織の線維化が見られている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 2572-2576, 1995; Laboratory Investigation, 74: 991-1003,

1995)。

[0005] TGF β は、組織の線維化に関して以下のようなメカニズムで関与していると考えられている：

1) TGF β は、細胞に作用して、フィブロネクチン(Journal of Biological Chemistry, 262: 6443-6446, 1987)、コラーゲン(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85 1105-1108, 1988)、およびプロテオグリカン(Journal of Biological Chemistry, 263: 3039-3045, 1988)等の細胞外基質の量を強力に上昇させる。

2) TGF β は、細胞外基質分解酵素の発現を低下させるとともに(Journal of Biological Chemistry, 263: 16999-17005, 1988)、細胞外基質分解酵素のインヒビターの発現を強力に促進する(Cancer Research, 49: 2553-2553, 1989)。これによって、細胞外基質の分解を抑制する。

3) TGF β はまた、細胞外基質のレセプターであるインテグリンの発現を増加させ、細胞周囲の基質の沈着を促進させる(Journal of Biological Chemistry, 263:4586-4592, 1988)。

4) TGF β はさらに、細胞外基質を産生する細胞を増殖させる(American Journal of Physiology, 264: F199-F205, 1993)。

[0006] TGF β は、腎臓、肝臓、肺、心臓、骨髄、皮膚等の臓器の線維化に中心的に関係することが知られている。

例えば、TGF β 1の発現解析では、ヒトの急性腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、同種移植による腎拒絶、HIV腎症、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、ケロイドといった疾患において、TGF β 1の発現亢進が認められ(New Engl. J. Med., 331, 1286-1292, 1994)、その発現は細胞外基質の発現と相関することが知られている。

[0007] また、腎疾患、糖尿病性腎症、肝線維症、肺線維症、強皮症の病態動物モデルでは、TGF β 中和抗体およびTGF β 1活性を抑制する可溶化型タイプII受容体の投与により、線維化が抑制されることに加え、病状も改善されることが報告されている(Nature, 346: 371-374, 1990 ; Journal of the British Thoracic Society, 54:805-812, 1999; Journal of Immunology, 163: 5693-5699, 1999; Human Gene Therapy,

11:33-42, 2000; Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 97: 8015-20, 2000)。

これらのことから、TGF β を阻害することは、慢性腎疾患を始めとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防および治療に有用であることが明らかとなっている。

[0008] またTGF β は、再狭窄、および動脈硬化にも関係していることが知られている。

再狭窄モデル動物では、障害をうけた血管においてTGF β 1とそのレセプターの発現亢進が認められており、バルーン血管障害後の新内膜形成へのTGF β 1の関与が示唆されている(Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 23: 193-200, 1996)。

動脈硬化では、基質合成が盛んな病変部位に浸潤している非泡沫マクロファージにおいてTGF β 1の強い発現が認められており (American Journal of Physiology 146:1140-1149, 1995)、非泡沫マクロファージのTGF β 1を介した動脈硬化病変部位の基質合成への関与が示唆されている。

また、細胞を用いた遊走試験では、TGF β 1が、動脈硬化および血管再狭窄の原因とされる平滑筋細胞の遊走の強力な刺激因子であることも報告されている(Biochem Biophys Res Commun., 169:725-729, 1990)。

[0009] さらにTGF β 1は、創傷修復にも関与することが知られている。

例えば、TGF β 1に対する中和抗体を用いた実験では、TGF β 1を阻害することは、障害後の過剰な癒痕形成を抑制し、機能回復に有効であることが示されている。具体的には、TGF β 1またはTGF β 2に対する中和抗体をラットへ投与することにより、癒痕形成が抑制され、さらには真皮のフィブロネクチンおよびコラーゲンの沈着抑制と、単球およびマクロファージ数の減少を介したメカニズムにより真皮の細胞構築が促進されることも分かっている (Journal of Cellular Science 108:985-1002, 1995)。その他の組織では、ラビットの角膜損傷モデルおよびラットの胃潰瘍モデルにおいて、TGF β 中和抗体投与による治癒促進が観察されている (Cornea 16:177-187, 1997; An international Journal of gastroenterology & Hepatology 39:172-175, 1996)。

[0010] TGF β 1はまた、腹膜癒着に関与することが知られている。

例えば、TGF β を阻害することは、外科手術後の腹膜癒着および真皮下の線維性

癒着の抑制に有効であることが示唆されている (J. Surg. Res., 65:135-138, 1996)。

TGF β 中和抗体または可溶化型タイプII TGF β 受容体の癌疾患モデル動物への投与は、腫瘍増殖の抑制、および癌転移の抑制に対しても有効であることが多くの論文で報告されている (Journal of Clinical Investigation, 92:2569-76, 1993 ; Clinical Cancer Research 7:2931-2940, 2001; Cancer Res. 59:2210-6, 1999; Journal of Clinical Investigation 109:1551-1559, 2002; Journal of Clinical Investigation 109:1607-1615, 2002)。

[0011] 腫瘍は通常、自身の産生するTGF β により宿主側に血管新生を誘導させ、さらに宿主側の免疫を低下させることによって、腫瘍増殖能および転移能を獲得している。上記論文で報告された抑制メカニズムは、その腫瘍増殖能および転移能がTGF β 抗体投与により抑制されたためと考えられている。これらのことから、TGF β を阻害することは、癌転移および癌細胞増殖の抑制に有効であると考えられる。

[0012] さらに抗TGF β 1中和抗体は、血液幹細胞の体外増幅に有効であることも報告されている (Experimental Hematology 26:374-381, 1998)。

またTGF β 1は、血液幹細胞のみならず多くの細胞に対しても増殖阻害作用を示すことが知られている。

したがって、TGF β 阻害は、血液幹細胞を含む多くの細胞の体外増幅に有効であることが期待されている。

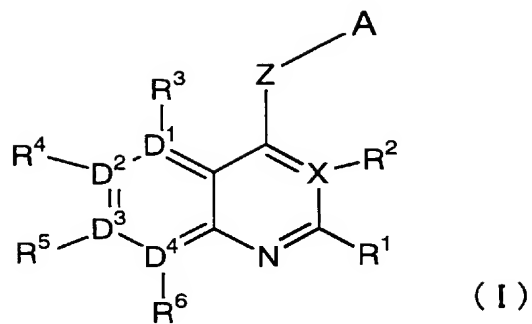
発明の概要

[0013] 本発明者らは今般、ナフチリジン誘導体、キノリン誘導体、キナゾリン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリジミン誘導体のある一群がTGF β 1に対する阻害活性を有することを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

本発明は、強力なTGF β 阻害活性を有する化合物の提供をその目的とする。

[0014] 本発明の一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

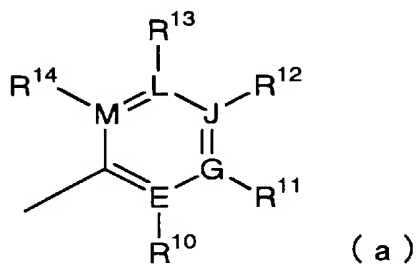
[化1]



[上記式(I) 中、

Aは、下記式(a)の基を表し:

[化2]



Zは、 $-O-$ 、 $-N(-R^Z)-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し(ここで R^Z は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なってもよく、CまたはNを表し、

$R^1 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なってもよく、

- (1) 水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3) 水酸基;
- (4) シアノ基;
- (5) ニトロ基;
- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;

(10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1-6アルキル基、(7) C2-6アルケニル基、(8) C2-6アルキニル基、(9) C1-6アルコキシ基、および(10) C1-6アルキルチオ基は、

(I) 水酸基、

(II) ハロゲン原子、

(III) C1-4アルコキシ基、

(IV) 酸素原子、

(V) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、または5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基またはフェニル基により置換されていてもよい)、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基、または、5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)、

(VII) $\text{-NHCONHR}^{\text{VII}}$ (ここで、 R^{VII} はC1-4アルキル基を表す)、

(VIII) $\text{-OCOR}^{\text{VIII}}$ 基(ここで R^{VIII} は、アミノ基により置換されていてもよい、C1-6アルキル基を表す)、または、

(IX) $\text{-NSO}_2\text{R}^{\text{IX}}$ 基(ここで R^{IX} は、C1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい};

(11) $\text{-NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 基;

(12) -CO-OR^{c} 基;

(13) $\text{-CO-NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 基;

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、および R^{e} は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3-9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(17) $-OCOR^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す)；または、

(18) $-OSO_2R^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、
を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素

環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 R^2-R^6 、および $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ のうち、それが結合する D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子である場合には、

I) R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基、(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基(このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。

[0015] 本発明の別の一つの態様において、前記式(I)は下記の通りであると定義することもできる:

すなわち、式(I)において、

Aは、式(a)の基を表し:

Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-\text{R}^z)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し(ここで R^z は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なっているとしてもよく、CまたはNを表し、

R^1-R^6 、および $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ は、同一または異なっているとしてもよく、

(1)水素原子;

- (2) ハロゲン原子;
- (3) 水酸基;
- (4) シアノ基;
- (5) ニトロ基;
- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;
- (10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11) $-NR^aR^b$ 基;
- (12) $-CO-OR^c$ 基;
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3-9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

、
を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、

(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 R^2-R^6 、および $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ のうち、それが結合する D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子である場合には、

I) R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基、(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基(このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。

[0016] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1-D^4 の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。

[0017] 本発明による別の好ましい態様によれば、式(I)において、

D^1-D^4 が全て炭素原子を表し、

R^1 および R^2 が水素原子を表し、かつ

R^3 および R^6 が、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ

R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、

(4)シアノ基;

(5)ニトロ基;

(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基;

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、 R^d および R^e はその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)により置換されていてもよい}、

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;

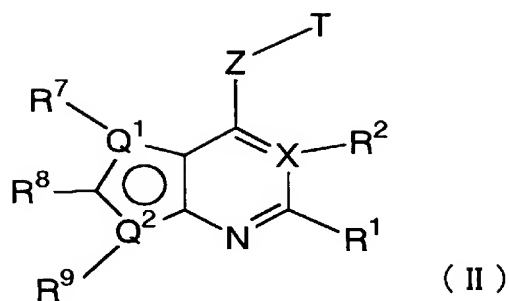
(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}を表す。

[0018] 本発明による一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である:

[化3]



[上記式(II)中、

Tは、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、
ここでこの基Tは、下記の(2)～(16)の基により置換されていてもよく：

- (2)ハロゲン原子；
- (3)水酸基；
- (4)シアノ基；
- (5)ニトロ基；
- (6)C1-6アルキル基；
- (7)C2-6アルケニル基；
- (8)C2-6アルキニル基；
- (9)C1-6アルコキシ基；
- (10)C1-6アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

- (VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基

により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

(11) $-NR^aR^b$ 基;

(12) $-CO-OR^c$ 基;

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

{ここで、前記(11)〜(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3〜9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3〜9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい};

(14) 飽和もしくは不飽和の3〜9員の炭素環式基;

(15) 飽和もしくは不飽和の3〜9員の複素環式基;または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8〜12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置

換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

基T上の隣接する2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

[0019] Q^1 、および Q^2 は、同一または異なっているいてもよく、C、S、OまたはNを表し、

Xは、CまたはNを表し、

Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-\text{R}^Z)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し(ここで R^Z は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

R^1 、 R^2 、および $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ は、同一または異なっているいてもよく、

- (1) 水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (3) 水酸基;
- (4) シアノ基;
- (5) ニトロ基;
- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;

(10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1-6アルキル基、(7) C2-6アルケニル基、(8) C2-6アルキニル基、(9) C1-6アルコキシ基、および(10) C1-6アルキルチオ基は、

(I) 水酸基、

(II) ハロゲン原子、

(III) C1-4アルコキシ基、

(IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

(11) $-NR^aR^b$ 基;

(12) $-CO-OR^c$ 基;

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっている水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

を表し、

Q^1 および Q^2 を含む式(II)中の5員環部分は芳香環を表し、

ただし、Xが窒素原子である場合には、 R^2 は存在せず、かつ、

R^7 および R^9 のうち、それが結合する Q^1 および Q^2 が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する Q^1 および Q^2 が共に窒素原子であるときはそのいずれか一方は存在しない]。

[0020] 本発明による化合物は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる。

TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、例えば、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うつ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、および真皮下癒着、さらには悪性腫瘍が挙げられる。したがって、本発明に

よる化合物はこのような疾患の予防または治療に有用である。本発明による化合物は血液幹細胞の体外増幅にも有用である。

本発明による医薬組成物は、本発明による式(I)または式(II)の化合物を有効成分として含んでなるものである。

本発明によるTGF β 阻害剤は、本発明による化合物を含んでなるものである。

[0021] 本発明によるTGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者に、治療上もしくは予防上の有効量の本発明による式(I)もしくは式(II)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含んでなるものである。

本発明による細胞の増幅方法、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による式(I)もしくは式(II)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなるものである。

発明の具体的説明

[0022] 本発明による化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、および「アルキルチオ」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルチオ基を意味する。

したがって本明細書において、例えば、基または基の一部としての「C1-6アルキル」および「C1-6アルコキシ」という場合は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数1-6のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

[0023] 「C1-6アルキル基」は、好ましくはC1-4アルキル、より好ましくはC1-3アルキル、さらに好ましくはC1-2アルキルである。「C1-4アルキル基」は、好ましくはC1-3アルキル、より好ましくはC1-2アルキルである。

「C1-6アルコキシ基」は、好ましくはC1-4アルコキシ、より好ましくはC1-3アルコキシ、さらに好ましくはC1-2アルコキシである。「C1-4アルコキシ基」は、好ましくは

C1-3アルコキシ、より好ましくはC1-2アルコキシである。

- [0024] 「C2-6アルケニル基」は、好ましくはC2-5アルケニル、より好ましくはC2-4アルケニル、さらに好ましくはC2-3アルケニルである。「C2-4アルケニル基」は、好ましくはC2-3アルケニル、より好ましくはC2アルケニルである。

「C2-6アルキニル基」は、好ましくはC2-5アルキニル、より好ましくはC2-4アルキニル、さらに好ましくはC2-3アルキニルである。「C2-4アルキニル基」は、好ましくはC2-3アルキニル、より好ましくはC2アルキニルである。

「C1-6アルキルチオ基」は、好ましくはC1-4アルキルチオ、より好ましくはC1-3アルキルチオ、さらに好ましくはC1-2アルキルチオである。「C1-4アルキルチオ基」は、好ましくはC1-3アルキルチオ、より好ましくはC1-2アルキルチオである。

- [0025] C1-6アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

C1-6アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。

C2-6アルケニルの例としては、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられる。

C2-6アルキニルの例としては、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルが挙げられる。

C1-6アルキルチオの例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、s-ブチルチオが挙げられる。

- [0026] 本明細書において「により置換されていてもよい」アルキルとは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基(同一または異なってもよい)により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル基以外であって置換可能な基を有する基、例えば、アルキルチオ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、フェニルなどの炭素環式基、ピリジルなどの複素環式基、ナフチルなどの二環式基等についても同様である。

- [0027] また、C1-6アルキル基が「酸素原子」により置換されていてもよいとは、主として、

アルキル上の同一の炭素原子上の2つの水素原子が、1つの酸素原子に置換された状態、すなわちケトンを形成する場合を意味するが、オキシラン等の環状エーテル構造を形成する場合を排除するものではない。したがって、例えば、「酸素原子」により置換されたC1-6アルキル基の例としては、エタン-1-オン、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン、ブタン-1-オン、およびブタン-2-オンなどが挙げられる。これらは、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基でも同様である。

[0028] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

[0029] 本明細書において、「不飽和の炭素環」および「不飽和の複素環」とは、二重結合等の不飽和結合を1以上有する炭素環および複素環を意味する。

[0030] 「飽和または不飽和の3-9員の炭素環式基」は、好ましくは、飽和または不飽和の5-7員炭素環式基、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環式基であることができる。飽和または不飽和の3-9員の炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

[0031] 「飽和または不飽和の3-9員の複素環式基」は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3-9員複素環式基は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子である複素環であることができる。飽和または不飽和の3-9員複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5-7員複素環式基、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員複素環式基であることができる。飽和または不飽和の3-9員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1, 2, 3-トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、およびアゼパニルが挙げられる。

[0032] 炭素環式基または複素環式基が2つのアルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、C1-3アルキレン鎖を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基と

しては、アザビスクロ[2. 2. 2]オクタニル、ビスクロ[2. 2. 2]オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

[0033] 「二環性の飽和もしくは不飽和の8〜12員の炭素環式基もしくは複素環式基」は、好ましくは、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基である。この二環性の基が複素環式基である場合、二環性の基は酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を1以上含む。このような二環性の基の例としては、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフタレン等が挙げられる。

[0034] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 〜 D^4 の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。このとき、より好ましくは、 D^1 および D^2 の少なくともいずれか一方が、窒素原子である場合に、 D^3 および D^4 は共に炭素原子である。

さらに好ましくは、 D^1 が窒素原子を表して、かつ、 D^2 〜 D^4 が全て炭素原子を表すか、または、

D^2 が窒素原子を表し、かつ、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表す。これらの場合において、Xは炭素原子を表すことがさらに好ましい。

[0035] 式(II)において、 Q^1 および Q^2 は、好ましくは、炭素原子および硫黄原子から選択される。より好ましくは、 Q^1 および Q^2 のいずれか一方が硫黄原子を表し、他方が炭素原子または硫黄原子を表す。さらに好ましくは、

Q^1 が硫黄原子を表し、かつ Q^2 が炭素原子を表すか、または

Q^1 が炭素原子を表し、かつ Q^2 が硫黄原子を表す。さらにより好ましくは、

Q^1 が炭素原子であって、 Q^2 が硫黄原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、

Q^1 が硫黄原子であって、 Q^2 が炭素原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、または

Q^1 が硫黄原子であって、 Q^2 が炭素原子であるとき、Xが炭素原子を表す。

[0036] Zは、好ましくは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、さらに好ましくは、 $-O-$ を表す。

[0037] R^1 、 R^2 、および R^3 は独立して、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4

アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

[0038] 本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、 D^1 が窒素原子を表して、 D^2 〜 D^4 が全て炭素原子を表す場合、 R^6 が水素原子を表す。

あるいは、このとき、より好ましくは、 D^2 が窒素原子を表して、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表す場合、 R^3 が水素原子またはハロゲン原子を表して、 R^6 が水素原子を表す。

[0039] R^4 および R^5 、および R^7 〜 R^9 は、同一または異なっているとしてもよく、好ましくは、

- (1) 水素原子;
 - (2) ハロゲン原子;
 - (3) 水酸基;
 - (6) C1-6アルキル基;
 - (9) C1-6アルコキシ基;
 - (12) $-\text{CO}-\text{OR}^e$ 基;
 - (13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基;
 - (14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;
 - (15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または
 - (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (ここで、これらの基は、前記定義に従ってそれぞれ置換されていてもよい)を表す。

[0040] より好ましくは、 R^4 および R^5 、および R^7 〜 R^9 は、同一または異なっているとしてもよく、

- (1) 水素原子;
- (2) ハロゲン原子;
- (6') ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルキル基;
- (9') ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルコキシ基;
- (12') $-\text{CO}-\text{OR}^e$ 基;

(13')-CO-NR^dR^e基;

{ここで、前記(12')および(13')の基中、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこのC1-2アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(d') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基

により置換されていてもよい};

(14') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;または

(15') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基

{ここで、前記の(14')炭素環式基、および(15')複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}、

を表す。

[0041] さらに好ましくは、R⁴およびR⁵、およびR⁷〜R⁹は、同一または異なっているとしてもよく、

(1) 水素原子;

(2) ハロゲン原子;

(6) C1-6アルキル基;または

(9) C1-6アルコキシ基;

(ここで、前記(6)C1-6アルキル基および(9)C1-6アルコキシ基は、前記定義に従って置換されていてもよい)

を表す。

[0042] さらに好ましくは、R⁴およびR⁵、およびR⁷〜R⁹は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表す。

[0043] 本発明の一つのさらにより好ましい態様によれば、R⁴およびR⁵は水素原子を表す。

[0044] 本発明の一つの別の態様によれば、

R^4 は、置換されていてもよい、C1-6アルコキシ基であり、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、または $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基を表す。ここで、 R^4 は、より好ましくは、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基、さらに好ましくは、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m1-\text{OH}$ (ここで $m1$ は2-4の整数を表す) 基、さらにより好ましくは、 $-\text{OC}_2\text{H}_5-\text{OH}$ を表す。

[0045] 本発明の一つのさらにより好ましい態様によれば、 R^7 および R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表す。

[0046] 本発明の一つのさらにより好ましい態様によれば、 R^8 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0047] 本発明による一つ一つのさらにより好ましい態様によれば、 R^7 および R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき

R^8 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

- [0048] 本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、 Q^1 が硫黄原子を表して、 Q^2 が炭素原子を表す場合、 R^9 は水素原子を表す。

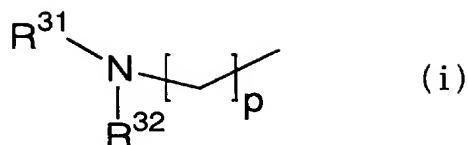
あるいは、このとき、より好ましくは、 Q^1 が炭素原子を表して、 Q^2 が硫黄原子を表す場合、 R^7 は水素原子を表す。

- [0049] 本発明の別の態様によれば、 R^4 および R^5 、および R^7 〜 R^9 は独立して、 $-OR^x$ 基を表してもよい。ここで、 R^x は、水素原子、または $-(CH_2)_m-R^{ax}$ を表す{ここで R^{ax} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の3〜6員の炭素環式基もしくは複素環式基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または $-NR^{bx}$ を表し、このとき R^b および R^c は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-6アルキル基(このC1-6アルキル基は、水酸基、酸素原子、アミノ基、窒素原子もしくはC1-4アルキル基により置換されているとしてもよい)を表し、 R^{bx} と R^{cx} とは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成しているとしてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されているとしてもよいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されているとしてもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、 m は1〜6の整数を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分 $-(CH_2)_m-$ は、水酸基、酸素原子、 $-OR^{dx}$ 基(ここで R^{dx} はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す)、または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されているとしてもよいC1-4アルキル基により置換されているとしてもよい}。

- [0050] 本発明の別の好ましい態様によれば、 R^4 および R^5 、および R^7 〜 R^9 は独立して、 $-OR^m$ 基を表してもよい。ここで R^m は、下式(i)〜式(vi)の基を表す：

(i) 式(i)の基：

[化4]



(式中、

 R^{31} と R^{32} は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、または

水酸基、酸素原子、アミノ基、もしくは窒素原子により置換されていてもよいC1-6アルキル基を表し、

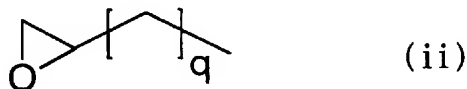
R^{31} と R^{32} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、さらにこの R^{31} と R^{32} とが一緒になって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、

 p は2-4、好ましくは2-3の整数を表し、かつ

この基のアルキル鎖の部分は、水酸基、または $-\text{OR}^i$ 基(ここで R^i はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す)により置換されていてもよい)；

[0051] (ii) 式(ii)の基:

[化5]

(式中、 q は1-4、好ましくは1-2の整数を表す)；

(iii) 式(iii)の基:

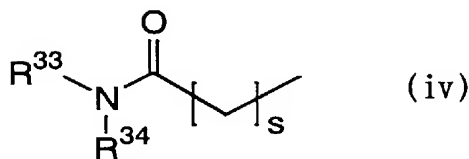
[化6]



(式中、Halはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子を表し、かつ
rは2〜4、好ましくは2〜3の整数を表す)；

[0052] (iv) 式(iv)の基：

[化7]



(式中、

R^{33} と R^{34} は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、または

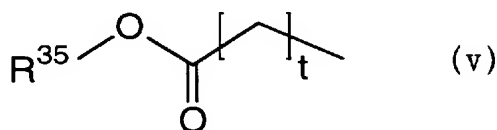
水酸基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{33} と R^{34} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、さらにこの R^{33} と R^{34} とが一緒になって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、

sは0〜3、好ましくは0〜2の整数を表す)；

[0053] (v) 式(v)の基：

[化8]



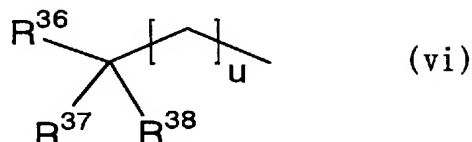
(式中、

R^{35} は、C1-4アルキル基を表し、かつ

t は0-3、好ましくは0-2の整数を表す);および

(vi) 式(vi)の基:

[化9]



(式中、

R^{36} 、 R^{37} と R^{38} は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、

C1-4アルコキシカルボニル基、または

水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいC1-4アルキル基を表し、かつ

u は0-4、好ましくは0-2、より好ましくは0-1の整数を表す)。

[0054] R^6 は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

[0055] 本発明の好ましい態様によれば、式(I)において、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合に、 R^3 および R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基を表す。より好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 は全て、水素原子を表す。

[0056] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 R^3 が水素原子を表す場合、 Z は-O-を表す。

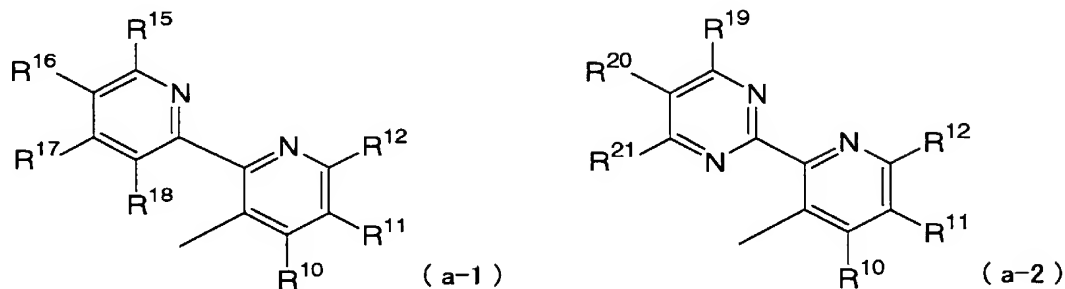
[0057] 本発明の好ましい態様によれば、式(II)において、 R^1 および R^2 は共に水素原子を表す。

[0058] 式(I)において、基Aが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のものはいずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子が表し、かつ、E、G、Jおよび

Mは炭素原子を表す。

[0059] 本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す：

[化10]



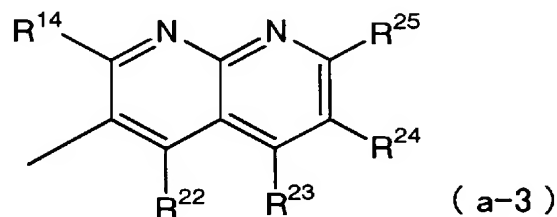
[上記式中、

$R^{10} \sim R^{12}$ は、前記定義と同義であり、

$R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[0060] 本発明による別の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式(a-3)の基を表す：

[化11]



[上記式中、

R^{14} は、前記定義と同義であり、

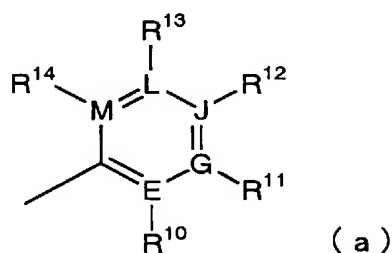
$R^{22} \sim R^{25}$ は、同一または異なっているいてもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[0061] 式(II)において、基Tは、好ましくは、前記(2)～(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、より好ましくは、前記(2)～(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基を表す。このとき複素環式基の異種原子は、好ましくは窒素原子である。

また基T上の隣接する2つの置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 飽和もしくは不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成する場合、基Tが形成し得る二環性の基としては、例えば、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフタレン等が挙げられる。

[0062] 式(II)において、基Tは、より好ましくは、下記式(a)の基を表す：

[化12]



[上記式中、

E、G、J、L、およびMは、同一または異なっているいてもよく、CまたはNを表し、かつ $R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なっているいてもよく、

(1)水素原子；

- (2) ハロゲン原子;
- (3) 水酸基;
- (4) シアノ基;
- (5) ニトロ基;
- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;
- (10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11) $-NR^aR^b$ 基;
- (12) $-CO-OR^c$ 基;
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3-9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

、
を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii)

ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ のうち、それが結合するE、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在しない]。

[0063] 式(II)において、基Tが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のものはいずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子が表し、かつ、E、G、JおよびMは炭素原子を表す。

[0064] 本発明の一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-1)または式(a-2)の基を表す[これらの式中、置換基の定義は前記定義の通りである]。また、本発明による別の一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-3)の基を表す[この式中、置換基の定義は前記定義の通りである]。

[0065] 式(I) および式(II) 中の式(a-1)または式(a-2)の基において、 $\text{R}^{15}-\text{R}^{18}$ 、および $\text{R}^{19}-\text{R}^{21}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択され、さらに好ましくは、いずれもが水素原子を表す。

[0066] 式(a-3)の基において、 $\text{R}^{22}-\text{R}^{25}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、およびメチル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、いずれもが水素原子を表す。

[0067] R^{10} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0068] 本発明の一つの好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素原子、ハロゲン原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、

R^{311} および R^{312} は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、さらにより好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択される。さらに好ましくは、 R^{11} および R^{12} は共にメチル基を表すか、または、 R^{11} が水素原子を表して、かつ R^{12} がメチル基もしくはエチル基を表す。

[0069] 本発明の一つのより好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択される場合において、 R^{10} が水素原子を表す。さらにより好ましくは、このとき、式(a-1)または式(a-2)の基中の R^{15} 〜 R^{18} および R^{19} 〜 R^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、最も好ましくは、式(a-1)または式(a-2)の基中の R^{15} 〜 R^{18} および R^{19} 〜 R^{21} は全て、水素原子である。

[0070] 本発明の別の好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する。このとき、 R^{10} は好ましくは、水素原子を表す。より好ましくは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員の炭素環式もしくは複素環式基を形成し、さらに好ましくは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員複素環式基を形成する。

[0071] R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が前記の通りである場合、本発明の好ましい態様によれば、Zは—O—を表し、Xは炭素原子を表し、 R^1 〜 R^3 および R^6 は水素原子を表す。

[0072] R^{13} が存在する場合には、 R^{13} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0073] R^{14} は、好ましくは、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、または、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは

複素環式基を表す。ここで、前記C1-4アルキル基についての「置換されていてもよい」とは、式(I)または式(II)における「(6)C1-6アルキル基」と同様にして前記アルキル基が置換されていてもよいことを意味する。またここで、前記炭素環式基もしくは複素環式基についての「置換されていてもよい」とは、式(I)または式(II)における「(14)炭素環式基」または「(15)複素環式基」と同様にして、前記炭素環式基もしくは複素環式基が置換されていてもよいことを意味する。

[0074] R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択される場合において、 R^{14} は、好ましくは、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基である。このとき、より好ましくは、 R^{14} は、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基であり、さらに好ましくは、2-ピリジル、または、2, 6-ピリミジルである。

[0075] R^{11} および R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する場合において、 R^{14} は、好ましくは、置換されていてもよい、C1-4アルキル基、または、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。ここで、 R^{11} および R^{12} が表すことがあるC1-4アルキル基は、好ましくは、非置換C1-4アルキル基である。またここで、 R^{11} および R^{12} が表すことがある炭素環式基もしくは複素環式基は、好ましくは、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基であり、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらにより好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。

[0076] Aが式(a-3)の基を表す場合において、

R^{14} は、好ましくは、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

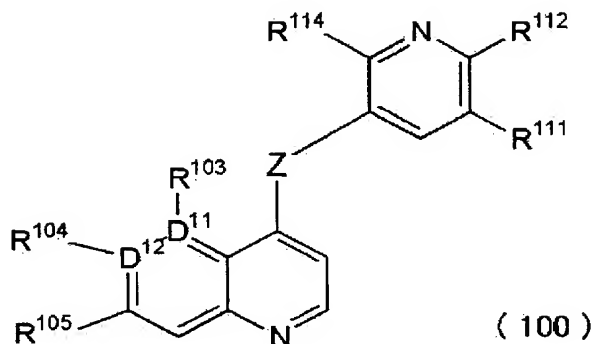
置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す。一つのより好ましい態様によれば、 R^{14} は、非置換C1-4アルキル基を表す。別の一つのより好ましい態様によれば、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。

[0077] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記式(100)の化合物であることができる：

[化13]



[上記式(100)中、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

D^{11} および D^{12} のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R^{103} は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、

R^{104} および R^{105} は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6アルキル基;

(9) C1-6アルコキシ基;

(12) $-\text{CO}-\text{OR}^{\circ}$ 基;

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\circ}$ 基;

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)

を表し、

R^{111} および R^{112} は、同一または異なってもよく、水素原子、C1-4アルキル基、
およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、および、C
1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、メチル基、および
エチル基からなる群より選択され、

R^{114} は、

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または

(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素
環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性
の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、
(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキ
ル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、
(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)
 $-\text{CO}-\text{OR}^{\text{f}}$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$ 基(ここで、 R^{f} 、 R^{g} 、および R^{h} は、同一また
は異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されて
いてもよい}、

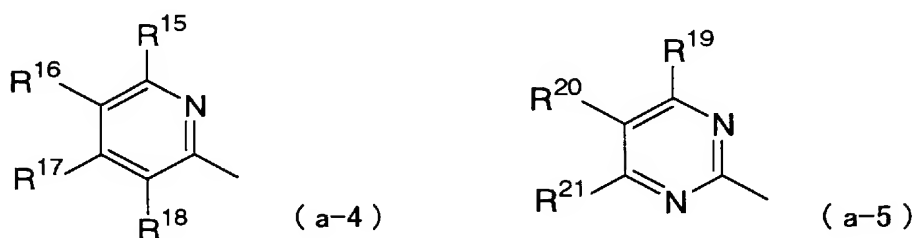
を表す]。

[0078] 式(100)において、好ましくは、Zが $-\text{O}-$ を表す場合、 R^{103} は、水素原子を表す。

[0079] 式(100)において、好ましくは、 R^{104} および R^{105} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

[0080] 式(100)において、好ましくは、 R^{111} および R^{112} は共にメチル基を表すか、または、 R^{111} が水素原子を表して、かつ R^{112} がエチル基を表す。

[0081] 式(100)において、好ましくは、 R^{114} は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す：
[化14]

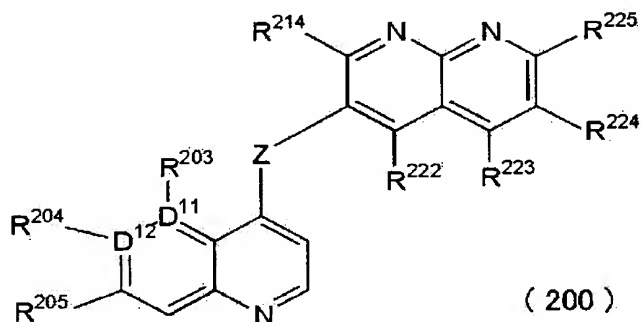


[上記式中、

$R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキル基、およびC1-2アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は全て、水素原子を表す]。

[0082] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記式(200)の化合物であることができる：

[化15]



[上記式(200)中、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

D^{11} および D^{12} のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R^{203} は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、

R^{204} および R^{205} は、同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6アルキル基；

(9) C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されているいてもよい)
を表し、

R^{222} 〜 R^{225} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し、

R^{214} は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されているいてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されているいてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基
を表す]。

- [0083] 式(200)において、好ましくは、Zが—O—を表して、 R^{203} が水素原子を表す場合、 R^{222} — R^{225} は全て、水素原子を表す。
- [0084] 式(200)において、好ましくは、 R^{204} および R^{205} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し、
- [0085] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(200)において、 R^{214} は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基を表し、さらにより好ましくは、置換されていないフェニル基を表す。
- [0086] 本発明の別の一つの好ましい態様によれば、式(200)において、 R^{214} は、メチル基またはエチル基を表す。
- [0087] 本発明の別の態様によれば、式(I)において、 D^1 — D^4 が全て炭素原子である場合には、下記I)またはII)の条件を満たすことが必要である：
- I) R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)—CO—OR^c基、(13)—CO—NR^dR^e基(このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す；
- II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。
- [0088] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 — D^4 が全て炭素原子である場合、 R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)—CO—OR^c基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複

素環式基を表すことができる。

[0089] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 — D^4 が全て炭素原子である場合、

R^1 および R^2 は水素原子を表し、かつ

R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方は、同一または異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ

R^4 および R^5 は、同一または異なっているもよく、

(4)シアノ基;

(5)ニトロ基;

(12)—CO—OR^c基;

(13)—CO—NR^dR^e基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、R^dおよびR^eはその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}、

(14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;

(15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または

(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv)ニトロ

基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}

を表す。この場合、より好ましくは、 R^4 および R^5 は、

$-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基{ここでこの基中、 R^d および R^e は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこのC1-2アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、フェニル基、または、アミノ基により置換されていてもよい};または

フェニル基{ここでこの基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0090] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1-D^4 が全て炭素原子である場合、 R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方は、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

二環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)

を表す。

[0091] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1-D^4 が全て炭素原子である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、前記した通りのものを表し、このとき、Lは窒素原子を表し、かつE、G、JおよびMは炭素原子を表す。このとき、 R^{14} は、(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基(ここでこれらの環式基は、前述の式(I)の定義に従って置換されていてもよい)を表す。

[0092] 本発明の別のより好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1-D^4 が全て炭素原子

である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、前記した通りのものを表し、Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、このとき、 R^{14} は、

(6) C1-6アルキル基；

(ここで、このアルキル基は、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基；または

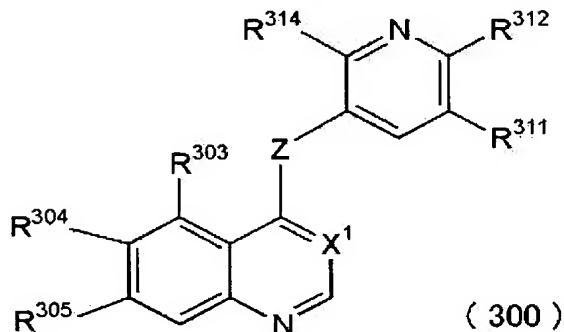
(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表す。

[0093] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 および D^2 が共に炭素原子を表す場合、式(I)の化合物は、下記式(300)の化合物であることができる：

[化16]



[上記式(300)中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

R^{303} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R^{304} および R^{305} は、同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子;

(2) ハロゲン原子;

(3) 水酸基;

(6) C1-6アルキル基;

(9) C1-6アルコキシ基;

(12) $-CO-OR^e$ 基;

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(17) $-OCOR^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す);または、

(18) $-OSO_2R^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)を表し、

R^{311} および R^{312} は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、かつ

R^{314} が、不飽和の6員の複素環式基を表す{ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}。]

[0094] 式(300)において、好ましくは、Zが—O—を表す場合、 R^{303} は、水素原子を表し、かつ R^{314} は、式(a-4)または式(a-5)の基を表す。このとき、式(a-4)または式(a-5)において、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択される。

[0095] 本発明の好ましい態様によれば、式(300)において、

Zが、—O—を表し、

R^{303} が、水素原子を表し、かつ

R^{304} が、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

(9)C1-6アルコキシ基；

(17)—OCOR^k基(ここでR^kは、C1-4アルキル基を表す)；または、

(18)—OSO₂R^L基(ここでR^Lは、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)を表し、

R^{305} が、水素原子、ハロゲン原子、または—CO—NH₂基を表し、

R^{314} が、式(a-4)または式(a-5)の基を表す。

[0096] 式(300)において、好ましくは、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、水素原子を表す。

[0097] また、式(300)において、好ましくは、X¹が、CHを表す。

[0098] 式(300)において、 R^{304} は、好ましくは、C1-6アルコキシ基(ここで、この基は請求項1に従って置換されていてもよい)であり、より好ましくは、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基であり、さらに好ましくは、—O(CH₂)_{m1}—OH(ここでm1は2-4の整数を表す)であり、さらにより好ましくは、 R^{304} は、—OC₂H₅—OHである。

R^{305} は、好ましくは、水素原子、フッ素原子、または—CO—NH₂基を表す。

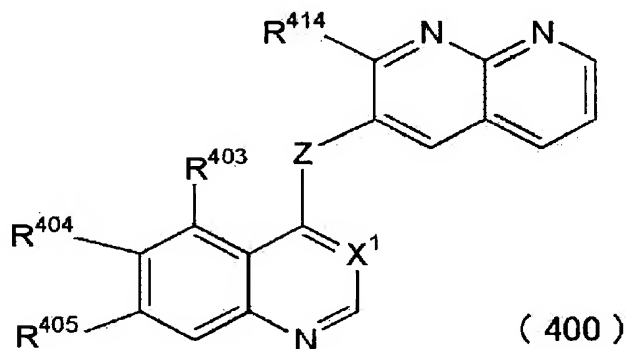
[0099] 式(300)において、好ましくは、 R^{311} および R^{312} は、同一または異なってもよい、C1-4アルキル基を表し、より好ましくは、 R^{311} および R^{312} は共に、メチル基を表す。あるいは、 R^{311} は、水素原子を表し、かつ、 R^{312} は、C1-4アルキル基を表し、好ましく

は、 R^{311} が、水素原子を表し、かつ、 R^{312} が、メチル基またはエチル基を表す。

[0100] 好ましい式(300)の化合物としては、例えば、化合物181、188、192、200、202、および205からなる群より選択されるものが挙げられる。

[0101] 本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 および D^2 が共に炭素原子を表す場合、式(I)の化合物は、下記式(400)の化合物であることができる：

[化17]



[上記式(400)中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

R^{403} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R^{404} および R^{405} は、同一または異なっているよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

(6)C1-6アルキル基；

(9)C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(17) $-OCOR^k$ 基 (ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す); または、

(18) $-OSO_2R^l$ 基 (ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい)

を表し、

R^{414} は、

(6) C1-6アルキル基;

(ここで、このアルキル基は、前記式(I)における定義に従って置換されていてもよい)

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基; または

(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基 (ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基 (ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す) により置換されていてもよい}、

を表す]。

[0102] 式(400)において、好ましくは、Zが-O-を表す場合、 R^{403} は、水素原子を表し、かつ

R^{414} は、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

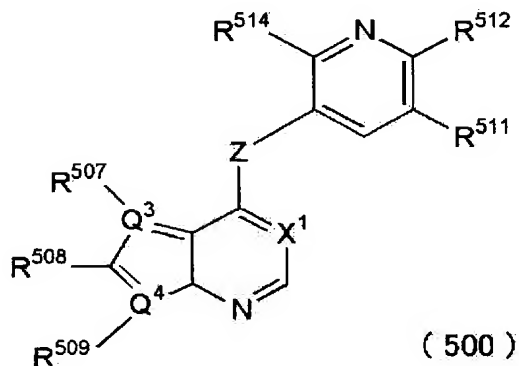
ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す。このときより好ましくは、 R^{414} は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基を表す。

- [0103] 本発明の好ましい態様によれば、式(400)において、
 X^1 は、CHを表し、
 Z は、 $-O-$ を表し、
 R^{403} は、水素原子を表し、
 R^{404} および R^{405} の一方が、水酸基で置換されたC1-4アルコキシ基を表し、他方が無置換のC1-4アルコキシ基を表し、かつ
 R^{414} は、フェニル基を表す。

- [0104] 好ましい式(400)の化合物としては、例えば、化合物178が挙げられる。

- [0105] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式(II)の化合物は、下記式(500)の化合物であることができる：

[化18]



[上記式(500)中、

X^1 は、CH、またはNを表し、
 Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

Q^3 および Q^4 のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、 $R^{507}-R^{509}$ は、同一または異なってもよく、

- (1) 水素原子;
 - (2) ハロゲン原子;
 - (3) 水酸基;
 - (6) C1-6アルキル基;
 - (9) C1-6アルコキシ基;
 - (12) $-CO-OR^e$ 基;
 - (13) $-CO-NR^dR^e$ 基;
 - (14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;
 - (15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または
 - (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式(II)における場合と同様にして置換されていてもよい)
- を表し、

R^{511} および R^{512} は、同一または異なってもよく、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択され、

R^{514} は、

- (14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;
- (15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または
- (16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi)

—CO—OR^f基、または、(xii) —CO—NR^gR^h基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されているいてもよい}、
を表す]。

[0106] 式(500)において、好ましくは、

Q³が硫黄原子を表す場合、Q⁴が炭素原子を表すか、または、
Q³が炭素原子を表す場合、Q⁴が硫黄原子を表す。

[0107] 式(500)において、R⁵¹¹およびR⁵¹²は共にメチル基を表すか、またはR⁵¹¹が水素原子を表して、かつR⁵¹²がエチル基を表す。このとき、好ましくは、Zは—O—を表す。

[0108] 式(500)において、好ましくは、R⁵¹⁴は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す。
なおここで、式(a-4)または式(a-5)中、R¹⁵—R¹⁸、およびR¹⁹—R²¹は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、R¹⁵—R¹⁸、およびR¹⁹—R²¹は全て、水素原子を表す。

[0109] R⁵⁰⁷およびR⁵⁰⁹は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0110] R⁵⁰⁸は、好ましくは、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されているいてもよい}

を表す。

[0111] 式(500)において、好ましくは、

R^{507} および R^{509} は、水素原子、ハロゲン原子、または C1-4 アルキル基を表し、かつ、このとき

R^{508} は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の 6 員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2 アルキル基、または (ix') C1-2 アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

[0112] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式 (500) において、

Q^3 は硫黄原子を表し、

Q^4 は炭素原子を表し、

R^{508} は、

水素原子、

C1-4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2 アルキル基、または (ix') C1-2 アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R^{509} は水素原子を表す。このとき、より好ましくは、 R^{508} は、水素原子またはフェニル基を表す。

[0113] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式 (500) において、

Q^3 は炭素原子を表し、

Q^4 は硫黄原子を表し、かつ

R^{507} および R^{508} は、水素原子、および C1-4 アルキル基からなる群より選択される。

このとき、より好ましくは、

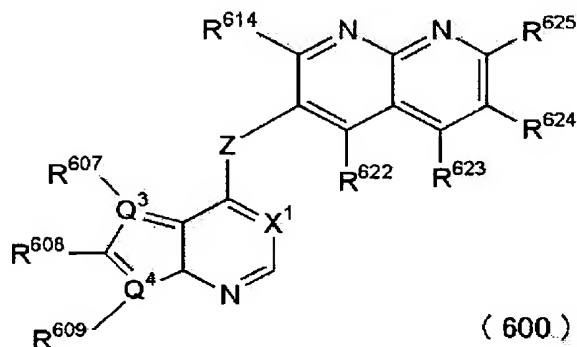
R^{507} および R^{508} が共に、水素原子であるか、

R^{507} および R^{508} が共に、メチル基であるか、または

R^{507} がメチル基であって、 R^{508} が水素原子であるか、のいずれかである。

[0114] 本発明の一つの好ましい態様によれば、式 (II) の化合物は、式 (600) の化合物であることができる：

[化19]



[上記式 (600) 中、

X^1 は、CH、または N を表し、

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

Q^3 および Q^4 のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

$R^{607} \sim R^{609}$ は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6 アルキル基；

(9) C1-6 アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3-9 員の炭素環式基；

(15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または

(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式(II)における場合と同様にして置換されていてもよい)

を表し、

$R^{622}-R^{625}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R^{614} は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基
を表す]。

[0115] 式(600)において、好ましくは、

Q^3 が硫黄原子を表す場合、 Q^4 が炭素原子を表すか、または、

Q^3 が炭素原子を表す場合、 Q^4 が硫黄原子を表す。

[0116] 式(600)において、Zが-O-を表す場合、好ましくは、 $R^{622}-R^{625}$ は全て、水素原子を表す。

[0117] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、 R^{614} は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、置換されていないフェニル基である。

[0118] 本発明の別の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、 R^{614} は、メチル基、またはエチル基を表す。

[0119] R^{607} および R^{609} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

[0120] R^{608} は、好ましくは、
水素原子、
ハロゲン原子、
C1-4アルキル基、
飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または
飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基
{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、
(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}
を表す。

[0121] 式(600)において、好ましくは、 R^{607} および R^{609} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、
 R^{608} は、
水素原子、
ハロゲン原子、
C1-4アルキル基、
飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または
飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基
{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、
(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}
を表す。

[0122] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、
 Q^3 は硫黄原子を表し、
 Q^4 は炭素原子を表し、
 R^{608} は、
水素原子、
C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R^{609} は水素原子を表す。このときより好ましくは、 R^{608} は、水素原子またはフェニル基を表す。

[0123] 本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、

Q^3 は炭素原子を表し、

Q^4 は硫黄原子を表し、かつ

R^{607} および R^{608} が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される。このときより好ましくは、

R^{607} および R^{608} が共に、水素原子であるか、

R^{607} および R^{608} が共に、メチル基であるか、または

R^{607} がメチル基であって、 R^{608} が水素原子であるか、のいずれかである。

[0124] 本発明による化合物のより好ましい化合物としては、実施例に記載される化合物が挙げられる。

本発明による化合物が式(I)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい化合物は、化合物1-27、30、31、37-70、73、74、81-179、および181-225からなる群より選択される。より好ましくは、化合物1、4、6、13、16、18、27、30、37、49、50、51、56、66、103、110、117、126、133、140-145、155、158、159、161、162、174-178、181、188、192、200、202、および205である。さらに好ましくは、化合物37、142、178、181、188、192、200、202、および205である。

本発明による化合物が式(II)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい化合物は、化合物28、29、32-35、71、72、75-78、および180からなる群より選択される。より好ましくは、化合物28、32、および33である。

[0125] 化合物の塩または溶媒和物

本発明による化合物は、その薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物(例えば、メタノール和物、エタノール和物)、およびエーテル和物(例えば、ジエチルエーテル和物)が挙げられる。

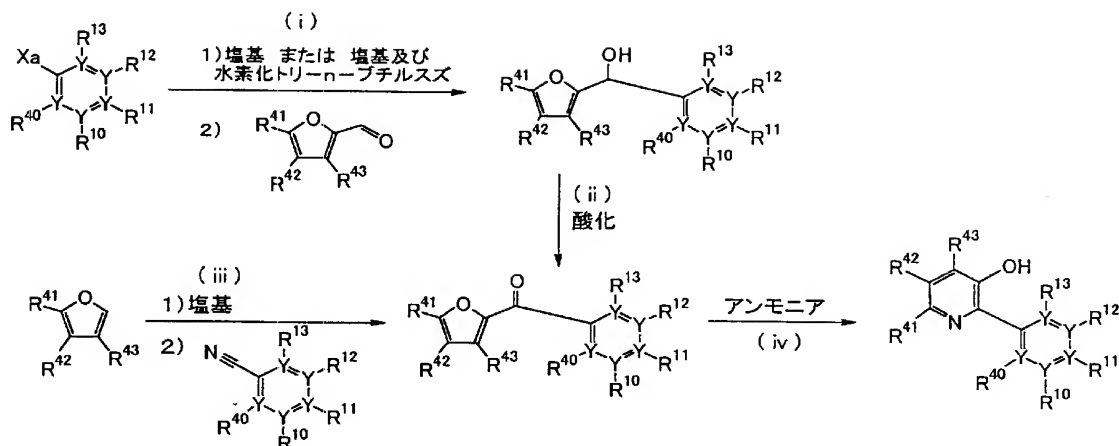
[0126] 本発明による化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム1からスキーム19に従って製造できる。また、本発明による化合物と構造上近似する参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、例えば、後述するスキームr1〜r34に従って製造できる。さらに本発明による化合物は、例えば、WO2000/43366およびWO2004/018430に記載の慣用方法を用いて合成してもよい。本発明において、化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。

[0127] スキーム1

本発明による化合物の部分構造であるビピリジン誘導体は、例えば、スキーム1に従って製造できる。

[化20]



[上記スキーム中、

$\text{R}^{10} \sim \text{R}^{13}$ は、上記において定義された内容と同義であり、

R^{40} および Xa は、 R^{10} の定義と同義のものから選択され、

$\text{R}^{41} \sim \text{R}^{43}$ は、 R^{15} の定義と同義のものから選択され、

Y は、それぞれ独立して、 C または N を表す]。

[0128] このスキームにおいては、下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる：

(I) アリルハロゲン誘導体に対して、塩基(例えばn-ブチルリチウム)を直接作用させるか、または、例えば水素化トリ-n-ブチルスズを用いてトリアルキルスズ化した後に塩基(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、フルフラール誘導体と反応させることにより(上記工程(i))、アルコール誘導体を得る。次いで得られたアルコール誘導体を適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。

(II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、次いでアシル化剤を作用させる(上記工程(iii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。

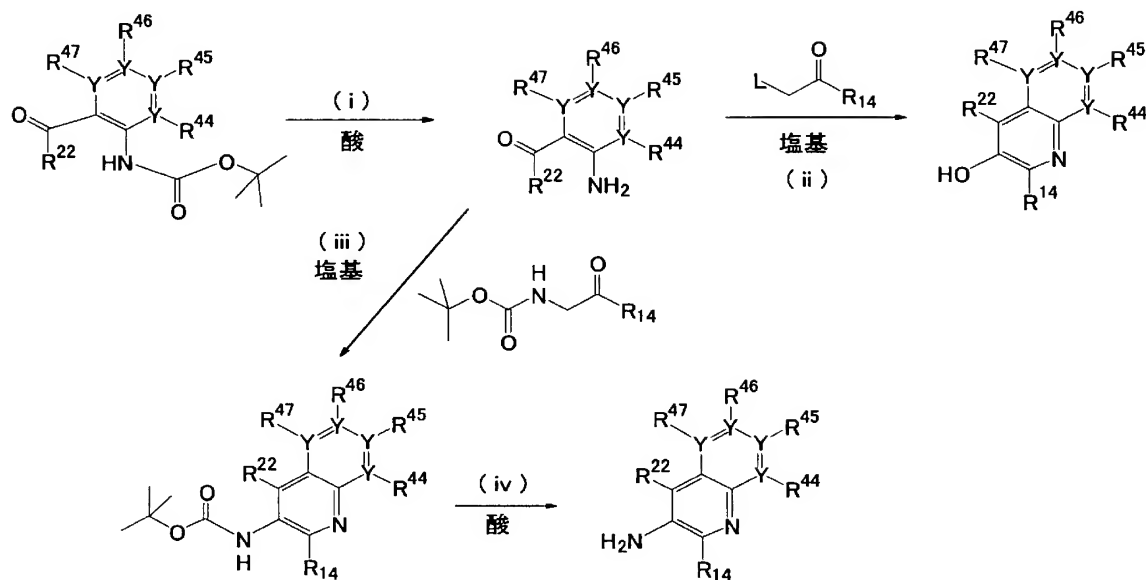
上記(I)または(II)により得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる(上記工程(iv))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0129] スキーム2

本発明による化合物の部分構造であるナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム2

に従って製造できる。

[化21]



[上記スキーム中、

R^{14} および R^{22} は、上記において定義された内容と同義であり、

R^{44} 〜 R^{47} は、 R^{23} の定義と同義のものから選択され、

Yは、それぞれ独立して、CまたはNを表す]。

[0130] アミノ基が保護されたアニリン誘導体を脱保護し(上記工程(i))、得られたo-アシルアニリン誘導体にメチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(ii))ることにより、目的とする3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。

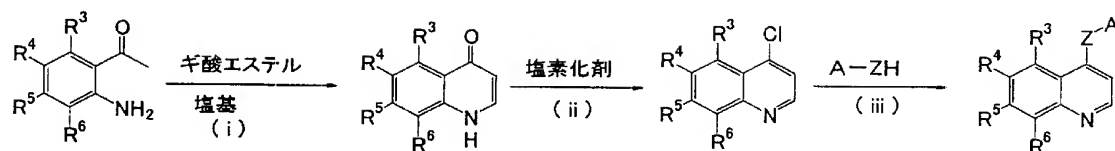
また、上記で製造したo-アシルアニリン誘導体にアミノ基が保護されたアミノメチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(iii))、得られた化合物のアミノ基の脱保護を行う(上記工程(iv))ことにより、目的とする3-アミノピリジン誘導体を得ることができる。

[0131] スキーム3および4

本発明に従うキノリン誘導体は、例えば、スキーム3またはスキーム4に従って製造できる。

スキーム3:

[化22]

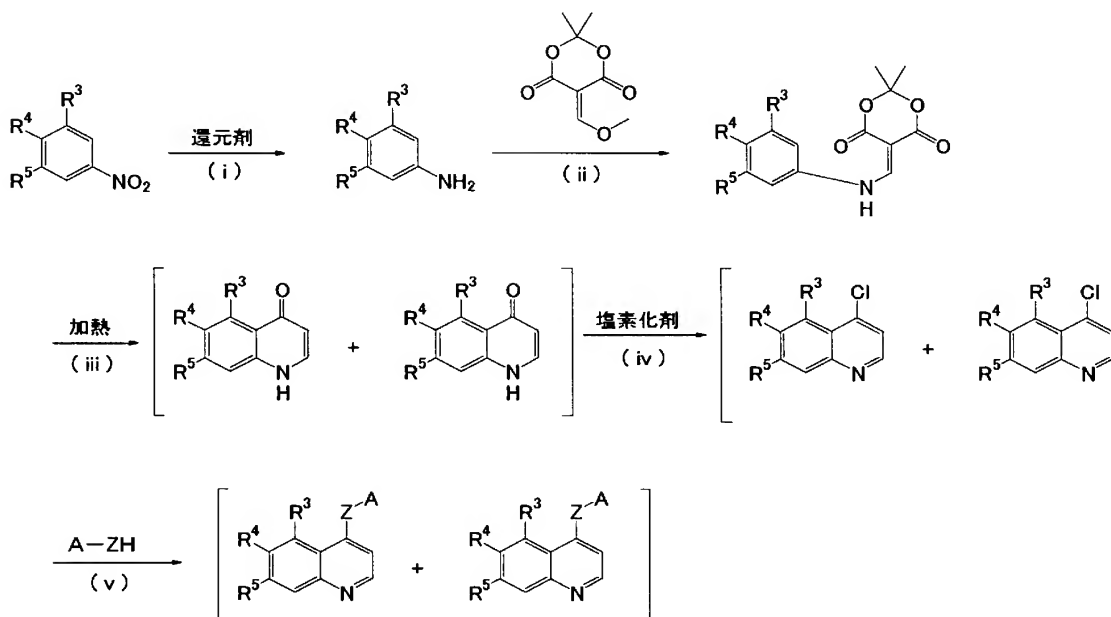


[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0132] スキーム3において、中間体であるキノロン誘導体は、WO97/17329号等に従って合成できる。また、4-クロロキノリン誘導体は、例えば、Org. Synth. Col. Vol.3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) またはWO98/47873号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキノリン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1, 2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0133] スキーム4:

[化23]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

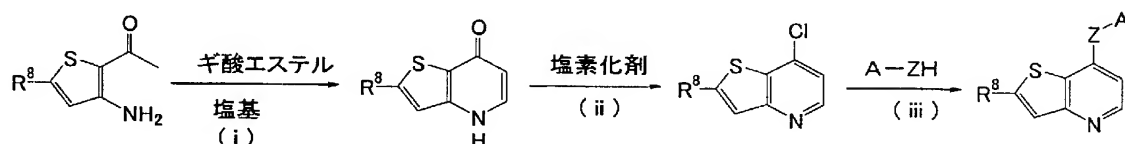
[0134] スキーム4において、中間体である4-クロロキノリン誘導体は、例えば、WO00/5

0405号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキノリン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1, 2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0135] スキーム5

本発明に従うチアゾピリジン誘導体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。

[化24]



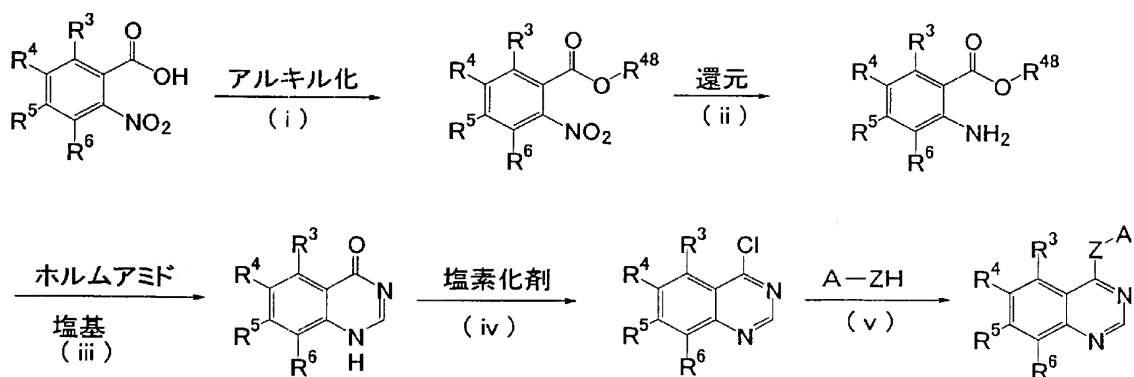
[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0136] アセチルアミノチオフェン誘導体を適当な塩基（例えばナトリウムメトキシド）存在下、ギ酸エステルと反応させ（上記工程(i)）、得られたチエノピリジン-7-オン誘導体を適当な塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）と反応させる（上記工程(ii)）。得られた7-クロロチエノピリジン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1, 2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0137] スキーム6

本発明に従うキナゾリン誘導体は、例えば、スキーム6に従って製造できる。

[化25]



[上記スキーム中、

R^{48} は、工程(iii)の環化反応に好適な基を表し、

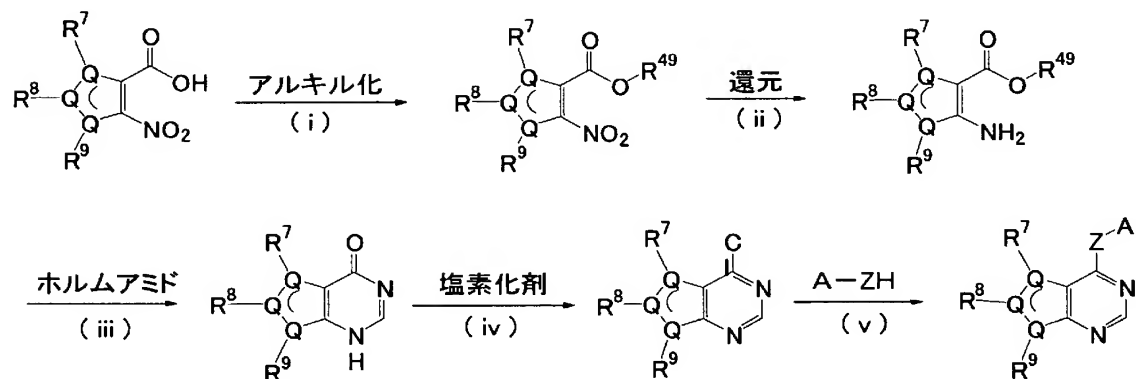
それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0138] 4-クロロキナゾリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946), J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) や小竹監修、大有機化学、17巻、150頁、朝倉書店(1967年発行)に記載されるような慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1,2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0139] スキーム7

本発明に従うヘテロ縮合環系ピリミジン誘導体は、例えば、スキーム7に従って製造できる。

[化26]



[上記スキーム中、

R^{49} は、工程(iii)の環化反応に好適な基を表し、

Qは、それぞれ独立して、C、SまたはNを表す]。

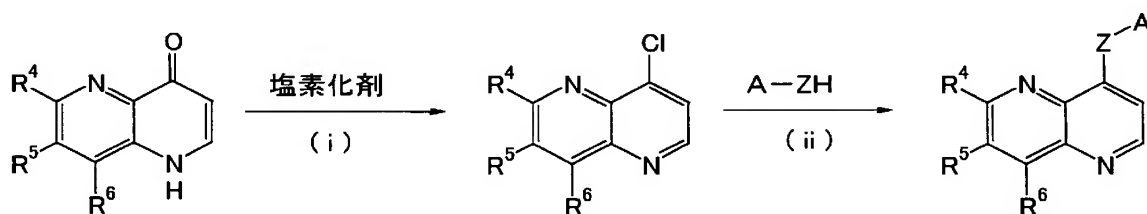
それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0140] α -ニトロカルボン酸導体を適当なアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)と反応させ(上記工程(i))、得られた化合物のニトロ基を適当な還元剤(例えば水酸化パラジウム／水素ガス)を用いて還元する(上記工程(ii))ことにより、 α -アミノカルボン酸エステルを得ることができる。得られえた α -アミノカルボン酸エステルをホルムアミドと反応させ(上記工程(iii))、得られた化合物を適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させる(上記工程(iv))。得られたクロロピリジン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1, 2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0141] スキーム8

本発明に従う1, 5-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。

[化27]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

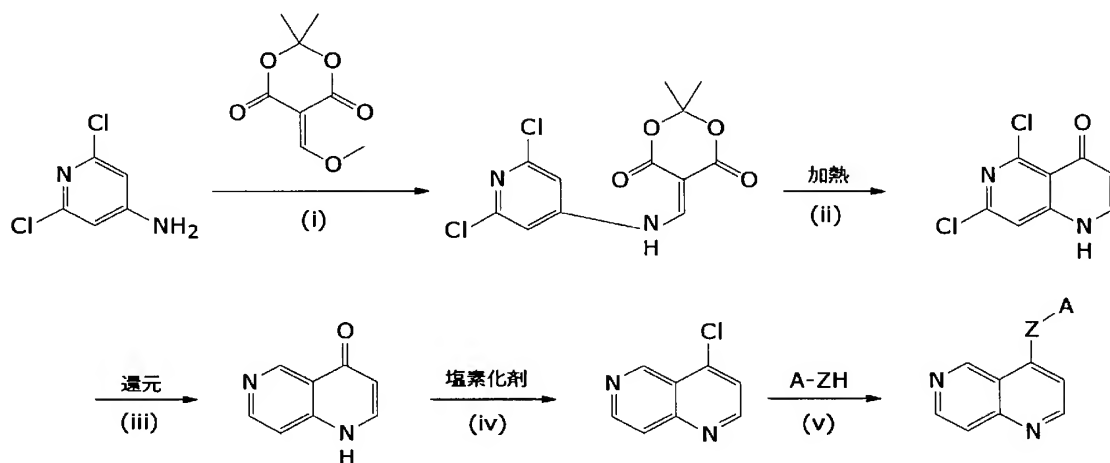
[0142] 4-ナフチリジノン誘導体は、例えばスキーム3もしくはスキーム4と同様の手法によって合成できる。4-ナフチリジノン誘導体を、適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させ(上記工程(i))、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1, 2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-ア

ミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0143] スキーム9

本発明に従う1, 6-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。

[化28]

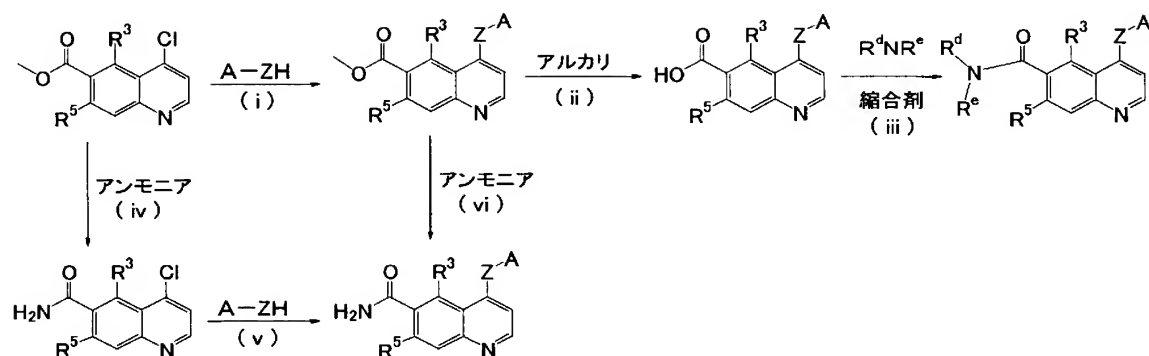


[0144] 4-アミノ-2, 6-ジクロロピリジンを、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-4, 6-ジオンと反応させ(上記工程(i))、更に加熱(例えば220℃にて1時間)し(上記工程(ii))、得られた化合物を適当な還元剤(例えば水酸化パラジウム／水素ガス)を用いて還元する(上記工程(iii))ことで[1, 6]ナフチリジノン誘導体を得ることができる。得られた[1, 6]ナフチリジノン誘導体を適当な塩素化剤(例えばオキシ塩化リン)と反応させ(上記工程(i))、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して適当な溶媒中(例えば1, 2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0145] スキーム10

本発明に従う6-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム10に従って製造できる。

[化29]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0146] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造されたキノリン-6-カルボン酸エステル誘導体に対して、適当な溶媒中(例えば1,2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(i))。得られた化合物を適当なアルカリ試薬(例えば水酸化リチウム)を用いてエステル加水分解を行い(上記工程(ii))、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)を用いてアミンと縮合することによって(上記工程(iii))、N-置換またはN2置換のアミド誘導体を得ることができる。

[0147] また、N無置換アミド誘導体は下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる：

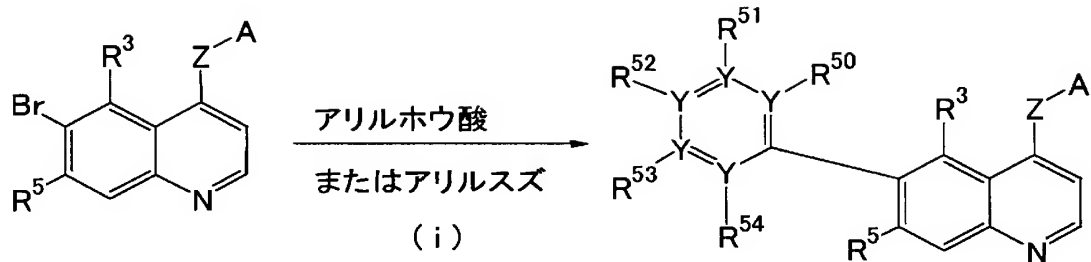
(I) 上記工程(i)により得られた化合物を、アンモニアと反応させることによって(上記工程(vi))、目的とする化合物を合成することができる。

(II) キノリン-6-カルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ(上記工程(iv))、得られた化合物に対して適当な溶媒中(例えば1,2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において、適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させ(上記工程(v))ることによって、目的とする化合物を合成することができる。

[0148] スキーム11

本発明に従う6-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム11に従って製造できる。

[化30]



[上記スキーム中、

R^{50} 〜 R^{53} は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表し、

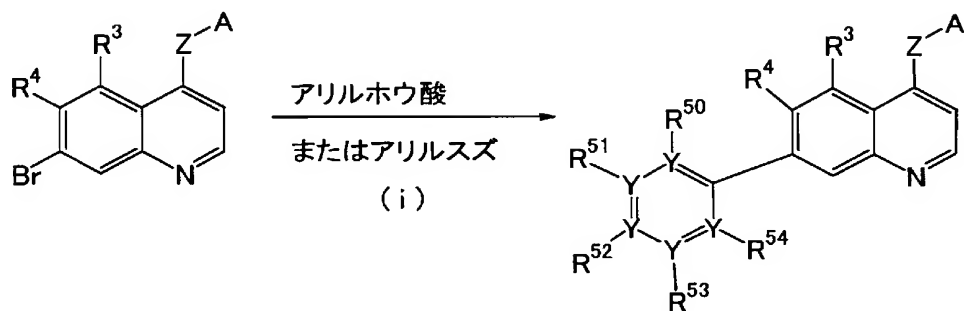
それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0149] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(i))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0150] スキーム12

本発明に従う7-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム12に従って製造できる。

[化31]



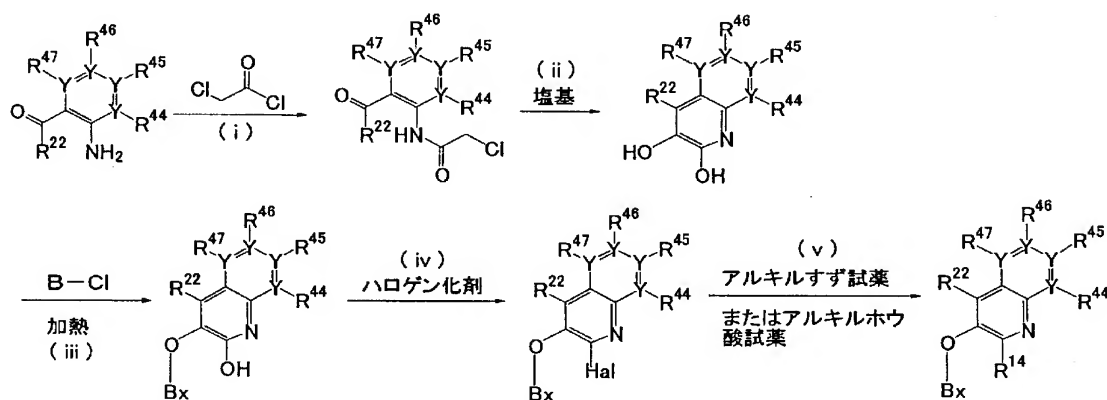
[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0151] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された7-ブロモキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(i))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0152] スキーム13

本発明に従う2-ヘテロ環-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム13に従って製造できる。

[化32]



[上記スキーム中、

Halは、ハロゲン原子を表し、

Bxは、スキーム3-10で得られる化合物を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

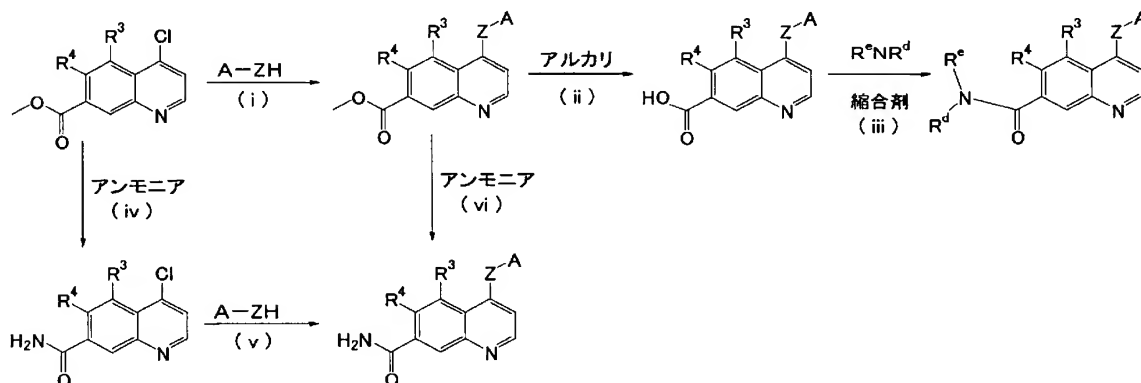
[0153] アニリン誘導体をクロロアセチルクロリドと作用させ(上記工程(i))、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(ii))ことにより2、3-ジヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。得られた2、3-ジヒドロキシピリジン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、スキーム3からスキーム10に従って製造された化合物を作用させる(上記工程(iii))ことにより2-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤(例えばテトラブチルアンモニ

ウムブロミド)を作用させる(上記工程(iv))ことにより、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ハロキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0154] スキーム14

本発明に従う7-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム14に従って製造できる。

[化33]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0155] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造されたキノリン-7-カルボン酸エステル誘導体に対して適当な溶媒中(例えば1, 2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる(上記工程(i))。得られた化合物を適当なアルカリ試薬(例えば水酸化リチウム)を用いてエステル加水分解を行い(上記工程(ii))、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)を用いてアミンと縮合することにより(上記工程(iii))、N-置換またはN二置換のアミド誘導体を得ることができる。

[0156] また、N無置換アミド誘導体は下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる:

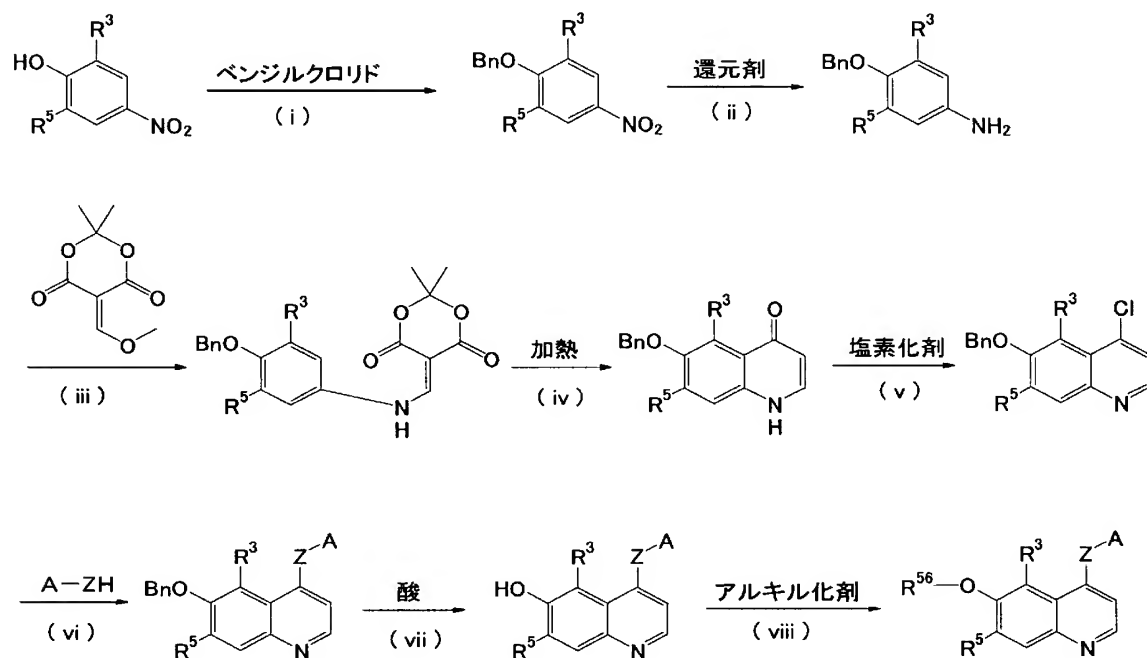
(I) 上記工程(i)により得られた化合物をアンモニアと反応させることにより(上記工程(vi))目的とする化合物を合成することができる。

(II) キノリン-7-カルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ(上記工程(iv))、得られた化合物に対して適当な溶媒中(例えば1,2-ジクロロベンゼン)または無溶媒中において適当な塩基(例えば4-ジメチルアミノピリジン)存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させ(上記工程(v))ることにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0157] スキーム15

本発明に従う6-アルコキシキノリン誘導体または7-アルコキシキノリン誘導体は、例えば、スキーム15に従って製造できる。

[化34]



[上記スキーム中、

R⁵⁶は、R⁴の定義において、-OR⁵⁶となる場合に選択され得る置換基を表し、それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0158] 4-ニトロフェノール誘導体を、適当な溶媒中(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)適当な塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、ベンジルクロリドと反応させ(上記工程(i))、得られた化合物をスキーム4と同様の方法に従うことによって(上記工程(ii)から(vi))、6-ベンジルオキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ベンジルオキシキノリン誘導体を適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)で処理するこ

とにより(上記工程(vii)) ベンジル基の脱保護を行う。生成したフェノールを適当な溶媒中(例えばN、N-ジメチルホルムアミド)適当な塩基(たとえば炭酸カリウム)存在下アルキル化剤を反応させることにより(上記工程(viii)) 目的とする6-アルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

また、出発原料に3-ニトロフェノール誘導体を用いて同様の工程を行うことにより、目的とする7-アルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

なお、本スキームは6-アルコキシキノリン誘導体を例に示しているが、同様にして7-アルコキシキノリン誘導体についても製造することができる。

[0159] スキーム16

本発明に従う6-アルキルアミン誘導体は、例えば、スキーム16に従って製造できる。

[化35]



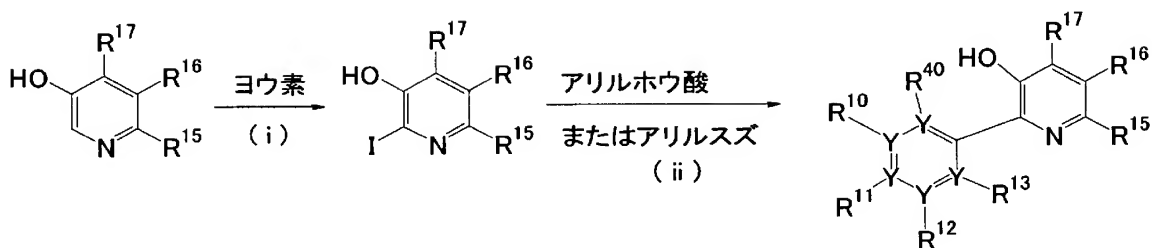
[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0160] スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒(例えば酢酸パラジウム)および適当な塩基(例えば炭酸セシウム)存在下、アルキルアミンと反応させる(上記工程(i))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0161] スキーム17

本発明による化合物の一部構造であるビピリジン誘導体は、例えば、スキーム17に従って製造できる。

[化36]



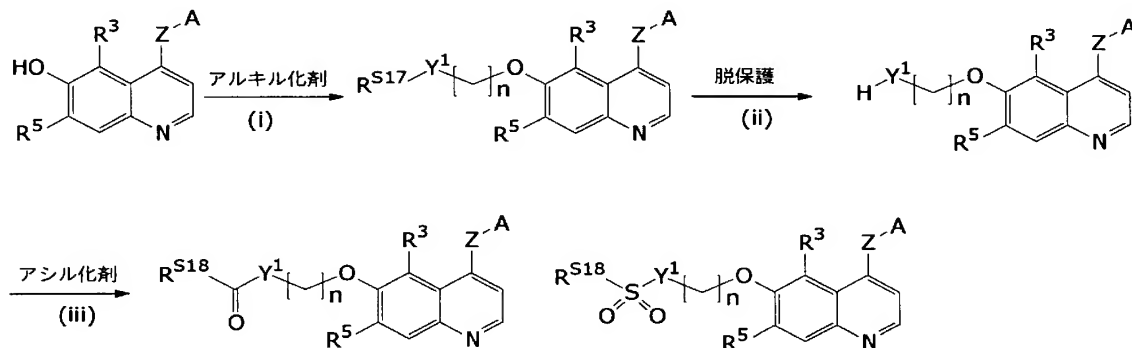
[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

[0162] 3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒中(例えばメタノール/水)ヨウ素と反応させ(上記工程(i))、得られた化合物を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0163] スキーム18

本発明に従う6位がアミド置換もしくはエステル誘導体置換されたキノリン誘導体は、例えば、スキーム18に従って製造できる。

[化37]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義であり、またY¹はNまたはCHを表し、R^{s17}およびR^{s18}はアミノ基で置換されていてもよいC1-6アルキル基を表す]。

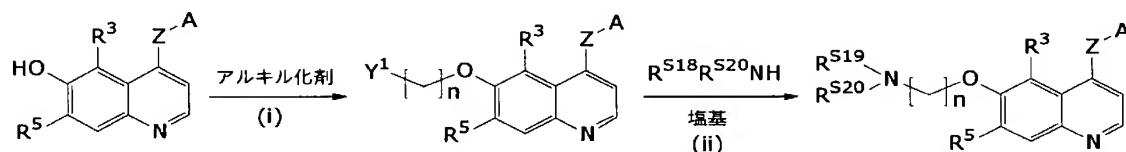
キノリン-6-オール誘導体に対して、塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、官能基の保護されたアルキル化剤(例えばn-(2-ブロモエチル)フタルイミド)と反応させ(上記工程(i))たのち、適当な条件(例えばヒドラジン)で脱保護を行い(上記工程(ii))、生成した官能基を適当な塩基(例えばトリエチルアミン)存在下アシル化剤(例えば無水酢酸)と反応させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

。

[0164] スキーム19

本発明に従う6位にアルキルアミンを有する誘導体は、例えば、スキーム19に従って製造できる。

[化38]



[上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義であり、また R^{s1} および R^{s20} はC1-4アルキル基またはフェニル基を表す]。

キノリン-6-オール誘導体に対して、塩基(例えば炭酸カリウム)存在下、アルキルジハライド(例えば1-ブロモ-2クロロ-エタン)と反応させ(上記工程(i))たのち、得られた化合物に対して適当な(例えば炭酸カリウム)存在下、アミンと反応させる(上記工程(ii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0165] 化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害する(試験例1A参照)。

同様に、本発明による化合物と構造上近似している参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体(すなわち、化合物r1-r469)もまた、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害する(試験例1B参照)。このため、参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体と、置換基が同等であって、母核の環構造のみが相違するナフチリジン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリミジン誘導体(これらは本発明に包含される)も、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害することは当業者であれば容易に理解できる。

[0166] 前記した背景技術の項で記載したように、TGF β を阻害することは慢性腎疾患をはじめとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防または治療に有用であるとされている。TGF β とこれら疾患との相関を示す文献の例は、前記した背景技術の項に記載したとおりである。

[0167] 本発明における化合物は、イン・ビボにおける抗線維化作用を実際に示した(試験例7参照)。

また参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、イン・ビボにおける抗線維化作用を実際に示した(試験例2〜4参照)。したがって、この試験例からも本発明による化合物が、TGF β 阻害が治療上有効である疾患の予防または治療に用いることができることは、当業者に明らかである。

[0168] さらに本発明による化合物は、A549細胞を用いた試験において細胞増殖阻害作用を実際に抑制した(試験例6)。また本発明による化合物は、インビトロにおいて、BMPシグナル阻害作用を実際に抑制した(試験例7)。

[0169] さらに、本発明による化合物の幾つかは、これまでに知られているTGF- β 阻害活性を有する化合物よりも、薬物動態プロファイルの向上、各種キナーゼ選択性の向上または細胞増殖阻害作用の軽減、といった面で優れていることが判明した。各種キナーゼに対する選択性には、例えば、BMPシグナルに対する選択性等が含まれ、BMPシグナルは骨芽細胞の分化に深く関わるほか、最近では、そのシグナルに関連するレセプター(ALK1およびBMPタイプIIレセプター)の遺伝性変異は遺伝性出血性毛細管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia)や原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension)の発症に深く関わることを示唆されている(J Soc Biol. 2002;196(1):53-8.)。また、細胞増殖を強く阻害する化合物は個体での毒性発現と直接関連することが考えられている。このような改善が図られている化合物としては、例えば、化合物178、179、181、182、184、186、187、192、194、200〜202、204〜206、217、222、および225が挙げられる。

[0170] より詳細には化合物179、181、182、184、186、187、および205は、WO03/00660に記載の実施例261または実施例269に比べて、細胞増殖またはBMP4シグナルに対する阻害作用の軽減されていた。同様に、化合物192、194、200、201、202、204、206、217、222、および225は、WO03/00660に記載の実施例274に比べてA549細胞の細胞増殖に対する阻害作用またはBMP4シグナルに対する阻害作用が軽減されている。

[0171] したがって、本発明による化合物は、TGF β 阻害が治療上有効である疾患の予防

または治療に用いることができる。また本発明による化合物は、細胞の増幅に用いることができる。

[0172] 本明細書において、「TGF β 阻害」とは、サイトカインの一種であるTGF β の、細胞内または組織内における活性を阻害することをいう。

本発明によれば、本発明による化合物の治療上または予防上の有効量を患者に投与することを含んでなる、TGF β 阻害が治療上有効である疾患の予防または治療方法が提供される。ここでいう患者とは、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者である。

本発明によれば、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

[0173] 本発明によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の予防または治療に用いることができる。

ここで、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患は、好ましくは、臓器または組織の線維化を伴う疾患である。

また、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、および真皮下癒着が挙げられる。

本発明の別の好ましい態様によれば、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患は、悪性腫瘍である。

[0174] 本発明の別の好ましい態様によれば、本発明による化合物または医薬組成物は、細胞の体外増幅に用いることができる。該細胞は好ましくは血液幹細胞である。

よって本発明の別の好ましい態様によれば、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる細胞の体外増幅促進剤が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるTGF β 阻害剤が提供される。

[0175] 本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を含んでなる医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、薬学上許容されうる担体、すなわち、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

[0176] 本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5〜50重量%、好ましくは1〜20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1〜100mg/kg、好ましくは0.1〜30mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

[0177] また本発明による化合物を細胞の体外増幅に用いる場合、細胞の種類等に応じて適切な培地を選択するかまたは調製することができる。このような培地への本発明による化合物の添加量は、細胞の種類、用途等に応じて適宜決定することができる。該添加量は、好ましくは0.01〜50 μ M、より好ましくは0.1〜20 μ Mである。

本発明の別の一つの態様によれば、体外または体内に存在する細胞に対して、本発明による化合物の有効量を適用することを含んでなる、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害する方法が提供される。

実施例

[0178] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に記載の態様に限定されるものではない。

[0179] 下記のようにして本発明による化合物を製造した。

なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表の通りであった。

[0180]	スキーム	化合物
1	:	化合物1〜化合物51の部分構造 化合物103〜108、110、111、117、119〜 121、126、130、131、133、136〜146、 154〜159、162〜177の部分構造の合成
2	:	化合物52〜化合物100の部分構造 化合物101、102、113、114、116、118、 123〜125、127、128、132、134、135、 147〜153、160、161の部分構造の合成
3	:	化合物1、3、13、15、37、43〜46、49、50、 52〜54、81〜91、93〜98、103、111、115、 117、134、135、156、157、188

- 4 : 化合物2、4、14、16、55～63、101、102、
104、105、110、114、119、130～133、
150、158～162、170
- 5 : 化合物28、29、71、72
- 6 : 化合物23～27、38、39、41、48、51、68～70、
100
- 7 : 化合物32～35、75～78、180
- 8 : 化合物30、73、121、128
- 9 : 化合物31、74
- 10 : 化合物22、65～66、99、146、148、149、
152、153
- 11 : 化合物5～12
- 12 : 化合物17～21、106～108、155、163～169、
171～177
- 13 : 化合物92
- 14 : 化合物113、116、126、127、145、147、151、
179、185、193、194、217
- 15 : 化合物118、120、123～125、136～144、178、
181、183、184、186、190～192、200～
202、205、210、213～216、222、225
- 16 : 化合物154
- 17 : 化合物115の部分構造の合成
- 18 : 化合物182、187、203、204、206～208、224
- 19 : 化合物189、209、211、212、218～221、223

[0181] 実施例1: 5、6-ジメチル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物1)

2、3-ジメチルフラン(5.0g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(75ml)に溶解し、0℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(35.7ml)を滴下して、還

流下2.5時間攪拌した。その後 -78°C に冷却し、ジエチルエーテル(20ml)に溶解した2-シアノピリジン(6.0g)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、2M塩酸でpH5にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノンを1.8g、収率17%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノン(1.6g)、メタノール(15ml)、28%アンモニア水溶液(15ml)を封管に入れ、 160°C で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オールを1.2g、収率75%で得た。

[0182] 5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(30mg)、4-クロロキノリン(74mg)、炭酸セシウム(147mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、 130°C で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を21mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.73(ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.35(dd, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.48-8.53(m, 1H), 7.57(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 328($M+1$)⁺

[0183] 実施例2: 3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2)

4-ブromoアニリン(4.5g)、5-(メキシメチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4,6-ジオン(5.4g)にジフェニルエーテル(80ml)を加え、 80°C で1時間攪拌した後、ビフェニル(24.2g)を加え、 220°C で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却

後、ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ブロモキノロンを1.57g、収率27%で得た。

6-ブロモキノロン(1.6g)に塩化チオニル(5ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ブロモ-4-クロロキノリンを1.43g、収率85%で得た。

[0184] 5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール(500mg)、6-ブロモ-4-クロロキノリン(723mg)、炭酸セシウム(2.4g)、4-ジメチルアミノピリジン(916mg)にジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を886mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=7.6, 4.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=7.6, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 406 ($M+1$)⁺

[0185] 実施例3: 5、6-ジメチル-3-(6-トリフルオロメチルキノリン-4-イルオキシ)-〔2、2'〕ビピリジン(化合物3)

4-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン(50mg)、5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール(43mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(211mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラ

フイーで精製することにより、表題の化合物を77mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.57 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J=1.0, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.95–7.97 (m, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.67 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0186] 実施例4: 3-(6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物4)

4-メトキシアニリン(1.27g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオン(1.82g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、50°Cにて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-[(4-メトキシフェニルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオンを1.98g、収率73%で得た。

5-[(4-メトキシフェニルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオン(1.28g)、ビフェニル(5.2g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、20°Cにて1時間攪拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを398mg、収率49%で得た。

6-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(398mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100°Cにて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシキノリンを375mg、収率42%で得た。

[0187] 4-クロロ-6-メトキシキノリン(270mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(279mg)、4-ジメチルアミノピリジン(510mg)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解し、炭酸セシウム(1.36g)を加えた後130°Cにて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後

、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を411mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.45(dd, $J=0.7, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.11(ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.57–7.61(m, 2H), 7.82(dd, $J=1.0, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.50(d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 380 ($M+\text{Na}$)⁺

[0188] 実施例5: 5,6-ジメチル-3-(6-フェニルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物5)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、フェニルホウ酸(27mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.47(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.09(ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.43(m, 2H), 7.50(dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.56(ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.83(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.01(dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.48–8.51(m, 1H), 8.54–8.59(m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 404 ($M+1$)⁺

[0189] 実施例6: 5,6-ジメチル-3-(6-ビピリジン-3-イルキノリン-4-イルオキシ)-[2,

2']ビピリジン(化合物6)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (ddd, $J=8.0, 1.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.16 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.65 (dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 9.00 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0190] 実施例7: 5,6-ジメチル-3-(6-ピリジン-4-イルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物7)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ピリジルホウ酸(18mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=7.6, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.40–8.45 (m, 1H), 8.61 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=6.4, 1.7$ Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 405 ($M+1$)⁺

[0191] 実施例8: 5, 6-ジメチル-3-(6-*p*-トリル-キノリン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物8)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、4-メチルフェニルホウ酸 (30mg) にアルゴン雰囲気下で *N,N*-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70°C で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.49–8.54 (m, 2H), 8.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M+1$)⁺

[0192] 実施例9: 2-[4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェニルアミン(化合物9)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン (30mg)

g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、2-アミノフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.83(brs, 2H), 6.47(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.82(dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.88(ddd, $J=8.6, 8.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.13(m, 1H), 7.18–7.26(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.57(ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.82(ddd, $J=8.1, 8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.87(dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.49–8.52(m, 1H), 8.59(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 441 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0193] 実施例10: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェニルアミン(化合物10)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物(34mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.80(brs, 2

H), 6.45(d, J=5.1Hz, 1H), 6.70–6.76(m, 1H), 7.02–7.17(m, 3H), 7.26–7.31(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.57(ddd, J=7.8, 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.83(d, J=8.0Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.47–8.54(m, 2H), 8.56(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):441(M+Na)⁺

[0194] 実施例11: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェノール(化合物11)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.33(s, 3H), 2.61(s, 3H), 6.40(d, J=5.1Hz, 1H), 6.77–6.84(m, 1H), 7.06(ddd, J=7.6, 4.9, 1.0Hz, 1H), 7.18–7.34(m, 4H), 7.55(ddd, J=7.8, 7.8, 2.0Hz, 1H), 7.79(ddd, J=8.0, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.93(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.42–8.47(m, 1H), 8.53(d, J=5.4Hz, 1H), 8.57(d, J=2.2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):420(M+1)⁺

[0195] 実施例12: 4-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェノール(化合物12)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム

水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38(s, 3H), 2.65(s, 3H), 6.46(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11(ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.54–7.64(m, 3H), 7.85(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95(dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48–8.51(m, 2H), 8.54(d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 420($M+1$)⁺

[0196] 実施例13: 3-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物13)

5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(50mg)、4,7-ジクロロキノリン(99mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、130℃で3時間攪拌し、4,7-ジクロロキノリン(99mg)をさらに加えて130℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を80mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.66(s, 3H), 6.41(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.09(ddd, $J=7.3, 4.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.51(d, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.58(ddd, $J=8.0, 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.82(dd, $J=8.1, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.03(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.29(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.40–8.45(m, 1H), 8.55(d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 362($M+1$)⁺

[0197] 実施例14: 3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン

ジン(化合物14)

3-ブロモアニリン(5.0g)に2-プロパノール(90ml)を加え、70℃で攪拌しながら5-(メキシメチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(6.0g)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶にビフェニル(26.2g)、ジフェニルエーテル(75ml)を加え、230℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、エーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶に塩化チオニル(15ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより7-ブロモ-4-クロロキノリンを2.40g、収率42%で得た。

[0198] 5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(500mg)、7-ブロモ-4-クロロキノリン(723mg)、炭酸セシウム(2.4g)、4-ジメチルアミノピリジン(916mg)にジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を705mg、収率70%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.66(s, 3H), 6.43(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.09(dd, $J=7.6, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 7.58(ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.64(dd, $J=9.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.25(m, 2H), 8.41-8.45(m, 1H), 8.55(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 406 ($M+1$)⁺

[0199] 実施例15: 5,6-ジメチル-3-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物15)

5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン(116mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、130℃で3時間攪拌し、4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン(116mg)を更に加えて130℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を98mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.52(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.09(ddd, $J=7.4, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.60(dd, $J=7.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.73(dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.86(dd, $J=7.8, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.37-8.41(m, 1H), 8.49(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.65(d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 396($M+1$) $^+$

[0200] 実施例16: 3-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジン(化合物16)

3-メトキシアニリン(1.23g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-〔1、3〕ジオキササン-4、6-ジオン(1.90g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-〔(3-メトキシフェニルアミノ)-メチレン〕-2、2-ジメチル-〔1、3〕ジオキササン-4、6-ジオンを1.22g、収率44%で得た。

5-〔(3-メトキシフェニルアミノ)-メチレン〕-2、2-ジメチル-〔1、3〕ジオキササン-4、6-ジオン(1.22g)、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(15ml)に懸濁し、220℃にて1.5時間攪拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを394mg、収率51%で得た。

7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(394mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出し

た後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシキノリンを312mg、収率72%で得た。

- [0201] 4-クロロ-7-メトキシキノリン(170mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(176mg)、4-ジメチルアミノピリジン(322mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に溶解し、炭酸セシウム(860mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を273mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.96(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 6.34(dd, $J=2.2, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.81(dd, $J=1.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.23(dd, $J=1.5, 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.48–8.49(m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 380 ($M+\text{Na}$) $^+$

- [0202] 実施例17: 5,6-ジメチル-3-(7-フェニルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物17)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、フェニルホウ酸(27mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(ddd, $J=7.3, 4.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.45(m, 2H),

7. 51 (dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7. 58 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7. 75–7. 79 (m, 2H), 7. 82–7. 87 (m, 2H), 8. 27 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8. 41 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8. 50–8. 53 (m, 1H), 8. 59 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 426 ($M+Na$)⁺

[0203] 実施例18: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物18)

3-(7-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、3-ピリジルホウ酸 (18mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70°C で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 68 (s, 3H), 6. 47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7. 10 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 44 (dd, $J=7.8, 4.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7. 59 (ddd, $J=8.1, 8.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 81 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8. 05 (dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8. 27 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8. 45–8. 50 (m, 2H), 8. 61 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8. 67 (dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 9. 03 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 ($M+Na$)⁺

[0204] 実施例19: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-4-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物19)

3-(7-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、4-ピリジルホウ酸 (18mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70°C で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチ

ルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を13mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=7.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.82–7.88 (m, 2H), 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.45–8.50 (m, 2H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0205] 実施例20: 5、6-ジメチル-3-(7-p-トリル-キノリン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物20)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-メチルフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.80–7.86 (m, 2H), 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.50–8.54 (m, 1H), 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0206] 実施例21: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェニルアミン(化合物21)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物(34mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.81(brs, 2H), 6.43(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.74(ddd, $J=8.0, 2.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.18(m, 3H), 7.29(dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 7.58(ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.54(m, 1H), 8.58(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 441 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0207] 実施例22: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 アミド(化合物22)

4-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(1.07g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(1.0g)を2-プロパノール(20ml)に溶解し、70℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを1.71g、収率95%で得た。

4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(1.70g)、ビフェニル(4.76g)をジフェ

ニルエーテル(15ml)に懸濁し、240℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶にN、N-ジメチルホルムアミド(2滴)を加え、更にオキシ塩化りん(2.5ml)を加えて100℃にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下残渣に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 メチルエステルを707mg、収率55%(2ステップ)で得た。

[0208] 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 メチルエステル(120mg)をメタノール(6ml)に溶解し、28%アンモニア水(6ml)を加えて40℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 アミドを91mg、収率80%で得た。

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 アミド(91mg)、5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-オール(115mg)、4-ジメチルアミノピリジン(141mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(375mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を33mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.67(s, 3H), 4.13(s, 3H), 5.92(m, 1H), 6.39(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.08(ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.90(m, 1H), 8.40(m, 1H), 8.54(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.27(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 423($M+\text{Na}$) $^+$

[0209] 実施例23: 4-(5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キナゾリン(

化合物23)

2-アミノ安息香酸メチル(2.0g)にホルムアミド(12ml)を加え、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクロロホルム/メタノールで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残渣を、精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣にエチルジイソプロピルアミン(1.6g)、オキシ塩化リン(3.8g)を加え、還流下で2時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、氷冷した飽和重曹水に注いで10分間撹拌したのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロキナゾリンを1.03g、収率60%で得た。

5,6-ジメチルー[2,2']ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-クロロキナゾリン(82mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで展開する薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.04 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58–7.68 (s, 2H), 7.86–8.00 (m, 3H), 8.18 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 351 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0210] 実施例24: 6-クロロ-4-(5,6-ジメチルー[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物24)

2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取りエーテルで洗浄した。得られた結晶(1.19g)は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部(300mg)にジイソプロピルエチルアミン(1.45ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.77ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4,6-ジクロロ-キナゾリンを151mg、収率46%で得た。

- [0211] 4,6-ジクロロ-キナゾリン(66mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(66mg)、4-ジメチルアミノピリジン(121mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.42(s, 3H), 2.64(s, 3H), 7.08(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.83(ddd, $J=0.7, 2.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.02(dd, $J=1.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 8.36(m, 1H), 8.61(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 385 ($M+\text{Na}$) $^+$

- [0212] 実施例25: 6-ブロモ-4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物25)

2-アミノ-5-ブロモ-安息香酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間攪拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取りエーテルで洗浄した。得られた結晶(968mg)は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部(300mg)にジイソプロピルエチルアミン(1.16ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.62ml)を加え、100℃にて2時間攪拌した。減圧下溶媒

を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリンを58mg、収率18%で得た。

- [0213] 6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリン(69mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(57mg)、4-ジメチルアミノピリジン(104mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を59mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.42(s, 3H), 2.65(s, 3H), 7.08(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.68(m, 1H), 7.85(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.97(ddd, $J=0.7, 2.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.02(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.18(m, 1H), 8.54(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 429($M+\text{Na}$) $^+$

- [0214] 実施例26: 4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン-3-イルオキシ)-6-メトキシ-キナゾリン(化合物26)

5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸(3.2g)をN, N-ジメチルホルムアミド(60ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.61g)、ヨウ化メチル(5.05ml)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸 メチルエステルを3.38g、収率99%で得た。

5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸 メチルエステル(3.38g)をN, N-ジメチルホルムアミド(34ml)に溶解し、トリエチルアミン(7ml)、20%水酸化パラジウム(340mg)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで

洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステルを2.87g、収率99%で得た。

- [0215] 2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。更に2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(100mg×2、350mg×5)を用いて同様に反応を行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(5.76g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(1g)にジイソプロピルエチルアミン(4.94ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2.65ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリンを304mg、収率69%(2ステップ)で得た。

- [0216] 4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン(40mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(201mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を27mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.42(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.07(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.52(dd, $J=2.9, 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.64(ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J=9.0\text{Hz}$

, 1H), 7.93(d, J=7.8Hz, 1H), 8.24(d, J=4.1Hz, 1H), 8.51(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 381 (M+Na)⁺

[0217] 実施例27: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキナゾリン(化合物27)

5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(169mg)、炭酸セシウム(244mg)にジメチルスルホキシド(2.5ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を79mg、収率81%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.63(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.06(ddd, 7.6, 4.9, 1.2Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.62(ddd, J=7.6, 4.9, 1.7Hz, 1H), 7.89(d, J=7.8Hz, 1H), 8.26(d, J=4.1Hz, 1H), 8.48(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 411 (M+Na)⁺

[0218] 実施例28: 5,6-ジメチル-3-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物28)

1-(3-アミノチオフェン-2-イル)-エタノン(423mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ギ酸エチルエステル(3ml)、ナトリウムメトキシド(640mg)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4H-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-オンを95mg、収率21%で得た。

4H-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-オン(94mg)にジイソプロピルエチルアミン(2ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.5ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで

精製することにより、7-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジンを84mg、収率79%で得た。

- [0219] 7-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジン(43mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(93mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(248mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を67mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=4.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61–7.65 (m, 2H), 7.79 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.40 (dd, $J=0.7, 5.6$ Hz, 1H), 8.44 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 356 ($M+\text{Na}$) $^{+}$

- [0220] 実施例29: 5, 6-ジメチル-3-(2-フェニルチエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物29)

1-(3-アミノ-5-フェニルチオフェン-2-イル)-エタノン(640mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ギ酸 エチルエステル(3ml)、ナトリウムメトキシド(640mg)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより、2-フェニル-4H-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-オンを462mg、収率69%で得た。

2-フェニル-4H-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-オン(493mg)にジイソプロピルエチルアミン(4ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-クロロ-2-フェニルチエノ[3, 2-b]ピリジンを390mg、収率73%で得た。

[0221] 7-クロロ-2-フェニルーチエノ[3, 2-b]ピリジン(50mg)、5, 6-ジメチルー[2, 2']ビピリジニル-3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に溶解し、炭酸セシウム(199mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 46 (d, $J=5. 9\text{Hz}$, 1H), 7. 13 (ddd, $J=1. 2, 4. 9, 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 42–7. 52 (m, 3H), 7. 65 (ddd, $J=1. 7, 7. 8, 7. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 76 (m, 2H), 7. 83 (s, 1H), 7. 93 (d, $J=7. 8\text{Hz}$, 1H), 8. 36 (d, $J=5. 9\text{Hz}$, 1H), 8. 46 (d, $J=4. 4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 ($M+\text{Na}$) $^{+}$

実施例30: 4-(5, 6-ジメチルー[2, 2']ビピリジン-3-イルオキシ)-[1, 5]ナフチリジン(化合物30)

[1, 5]ナフチリジン-4-オール(200mg)を塩化チオニル(3. 0ml)に懸濁し、これにN, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加え100℃にて4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-[1, 5]ナフチリジンを348mg、収率62%で得た。

4-クロロ-[1, 5]ナフチリジン(41mg)、5, 6-ジメチルー[2, 2']ビピリジニル-3-オール(20mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)、炭酸セシウム(98mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に懸濁し、140℃にて24時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロ

ホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.01 (dd, $J=4.0, 1.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 351 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0222] 実施例31: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-[1,6]ナフチリジン(化合物31)

4-アミノ-2,6-ジクロロピリジン(1.76g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(2.05g)を2-プロパノール(50ml)に溶解し、70℃にて4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を2-プロパノールで洗浄することにより5-[(2,6-ジクロロピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオンを3.21g、収率94%で得た。

5-[(2,6-ジクロロピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.03g)、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(17ml)に懸濁し、220℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(0.58g)をN,N-ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.5ml)、20%水酸化パラジウム(0.48g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

[0223] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.7ml)を加え、100℃にて4時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層をクロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-[1,6]ナフチリジンを63mg

、収率12% (3ステップ) で得た。

4-クロロ-[1, 6]ナフチリジン (39mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール (47mg)、4-ジメチルアミノピリジン (86mg) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解し、炭酸セシウム (229mg) を加えた後 130°C にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 70mg、収率 92% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 42 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7. 09 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 62 (dd, $J=2.0, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7. 87 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7. 92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8. 35 (m, 1H), 8. 71 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8. 79 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 9. 78 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 351 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0224] 実施例32: 5, 6-ジメチル-3-(チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン (化合物32)

2-アミノチオフェン-3-カルボン酸 メチルエステル (400mg) にホルムアミド (4ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 220°C にて 20 分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に 2 バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (1. 28g) を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (300mg) をジイソプロピルエチルアミン (1. 72ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0. 92ml) を加え、100°C にて 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジンを 1

51mg、収率49% (2ステップ) で得た。

- [0225] 4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジン(40mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン-3-オール(47mg)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(229mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 64 (s, 3H), 7. 11 (dd, $J=5. 1, 6. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 47 (m, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 55 (d, $J=5. 9\text{Hz}$, 1H), 7. 67 (ddd, $J=1. 7, 7. 6, 7. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 93 (d, $J=8. 1\text{Hz}$, 1H), 8. 32 (d, $J=4. 1\text{Hz}$, 1H), 8. 47 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 357 ($M+\text{Na}$) $^{+}$

- [0226] 実施例33: 5, 6-ジメチル-3-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[2, 2']ビピリジン(化合物33)

3-アミノチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行なった。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(1. 90g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(400mg)をジイソプロピルエチルアミン(2. 29ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1. 22ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロチエノ[3, 2-d]ピリミジンを167mg、収率61% (2ステップ) で得た。

[0227] 4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン(35mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(41mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(229mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を64mg、収率91%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.28 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 357 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0228] 実施例34: 5,6-ジメチル-3-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物34)

2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-カルボン酸 メチルエステル(400mg)にホルムアミド(4ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行なった。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣(1.35g)を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部(300mg)をジイソプロピルエチルアミン(1.57ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.84ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジンを231mg、収率87%(2ステップ)で得た。

[0229] 4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(35mg)、5,6-ジメチル-[2,2']

ビピリジニル-3-オール (38mg)、4-ジメチルアミノピリジン (69mg) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解し、炭酸セシウム (185mg) を加えた後 130°C にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 46mg、収率 70% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.56 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.02 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=6.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.6, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 371 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0230] 実施例35: 3-(5,6-ジメチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン (化合物35)

2-アミノ-4,5-ジメチル-チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステル (1.00g) をホルムアミド (5.0ml) に懸濁し、180°C にて15時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応液をろ過して得られた残渣を、酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄することにより5,6-ジメチル-1H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを 689mg、収率 71% で得た。

5,6-ジメチル-1H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン (200mg) を塩化チオニル (2.5ml) に懸濁し、これにN,N-ジメチルホルムアミド (2滴) を加え 110°C にて3時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5,6-ジメチル-チエノ[2,3-d]ピリミジンを 205mg、収率 93% で得た。

[0231] 4-クロロ-5,6-ジメチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン (40mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (20mg)、4-ジメチルアミノピリジン (37mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、140°C にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応

液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を20mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.61(s, 3H), 7.09(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.64(ddd, $J=7.6, 7.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.35(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 385($M+\text{Na}$) $^+$

[0232] 実施例37: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2,2']ビピリジン(化合物37)

2-ブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、 -78°C にて1.58M n -ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に5-エチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを214mg、収率37%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(214mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.37g)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを161mg、収率76%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(160mg)をメタノール(3ml)に溶解し、28%アンモニア水(3ml)を加え、封管中 160°C にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチル-[2,2']ビピリジニル-3-オールを104mg、収率65%で得た。

[0233] 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(167mg)、6-エチル-[2,2']ビピリジニル-3-

オール(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(30.5mg)をジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、炭酸セシウム(81.5mg)を加え130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を10mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.00 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.37 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=1.0, 4.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (ddd, $J=1.0, 1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.48 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0234] 実施例38: 4-(5,6,5'-トリメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物38)

2-ブロモ-5-ピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、 -78°C で1.6M n -ブチルリチウム/ヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、 -78°C で30分攪拌した。反応液に無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4,5-ジメチルフフルール(1g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノールを855mg、収率44%で得た。

[0235] (4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(850mg)をクロロホルム(40ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.4g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラ

ン-2-イル)-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノンを788mg、収率93%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノン(780mg)、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(7ml)を封管中に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5,6,5'-トリメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オールを529mg、収率68%で得た。

- [0236] 5,6,5'-トリメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(20mg)、4-クロロキナゾリン(31mg)、炭酸セシウム(91mg)にジメチルスルホキシド(1ml)を加え、120℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を13mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.19(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.63(s, 3H), 7.42(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46(s, 1H), 7.64(dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.90(dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.02(s, 1H), 8.37(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.63(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 365($M+\text{Na}$) $^+$

- [0237] 実施例39: 6-メトキシ-4-(5,6,5'-トリメチル-[2,2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物39)

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン(40mg)、5,6,5'-トリメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(44mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(201mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を49mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.22(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.98(s, 3H), 7.45(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.53(dd, $J=2.9, 9.3\text{Hz}$, 1

H), 7.64(d, J=2.7Hz, 1H), 7.84(d, J=8.1Hz, 1H), 7.88(d, J=9.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.51(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 395(M+Na)⁺

[0238] 実施例41: 6、7-ジメトキシ-4-(5、6、6'-トリメチル-[2、2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物41)

2-ブロモ-6-ピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、-78℃で30分攪拌した。テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5-ジメチルフフルアル(1g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフフル-2-イル)-(6-メチル-ピリジン2-イル)-メタノールを1.4g、収率74%で得た。

(4、5-ジメチルフフル-2-イル)-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(1.4g)をクロロホルム(30ml)に溶解し、二酸化マンガン(5.7g)を加え室温で一晩攪拌した後、更に二酸化マンガン(1.8g)を加え一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して(4、5-ジメチルフフル-2-イル)-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノールを815mg、収率58%で得た。

(4、5-ジメチルフフル-2-イル)-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(810mg)、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(7ml)を封管中に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6、6'-トリメチル-[2、2']ビピリジン-3-オールを753mg、収率93%で得た。

[0239] 5、6、6'-トリメチル-[2、2']ビピリジン-3-オール(40mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキナゾリン(126mg)、炭酸セシウム(183mg)にジメチルスルホキシド(2ml)を加え、130℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を22mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.87 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 425 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0240] 実施例43: 5,6-ジメチル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[2,3']ビピリジン(化合物43)

2,3-ジメチルフラン(5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(75ml)に溶解し、0°Cで1.6M n -ブチルリチウムのヘキサン溶液(35.7ml)を滴下して、還流下2.5時間攪拌した。その後-78°Cに冷却し、ジエチルエーテル(20ml)に溶解した3-シアノピリジン(6.0g)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、2M塩酸でpH5にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(3-ピリジル)-メタノン(1.9g、収率18%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(3-ピリジル)-メタノン(1.8g)、メタノール(30ml)、28%アンモニア水溶液(30ml)を封管に入れ、160°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5,6-ジメチル-[2,3']-ビピリジニル-3-オールを1.1g、収率63%で得た。

[0241] 5,6-ジメチル-[2,3']-ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-クロロキノリン(123mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)に1,2-ジクロロベンゼン、(2.5ml)を加え、130°Cで一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を71mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.57 (ddd, $J=8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J=8.6, 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.16 (ddd, $J=8.1, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 328 ($M+1$)⁺

[0242] 実施例44: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6,2'-トリメチル-[2,3']ビピリジン(化合物44)

3-ブロモ-2-メチルピリジン (500mg) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、 -78°C にて 1.58M n -ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (2ml) を加え、30分間攪拌した。反応液に 4,5-ジメチルフurfural (350mg) を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフuran-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノールを 251mg、収率 40% で得た。

(4,5-ジメチルフuran-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノール (251mg) をクロロホルム (5ml) に溶解し、二酸化マンガン (1.51g) を加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフuran-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノールを 203mg、収率 81% で得た。

(4,5-ジメチルフuran-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノール (203mg) をメタノール (2ml) に溶解し、28% アンモニア水 (2ml) を加え、封管中 160°C にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、5,6,2'-トリメトキシ-[2,3']ビピリジン-3-オールを 12mg、収率 6% で得た。

[0243] 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (38mg)、5,6,2'-トリメトキシ-[2,3']ビピリジン

ニル-3-オール(12mg)、4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて5時間、更に140℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.36 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=4.9$, 7.3Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=1.7$, 7.6Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=1.7$, 4.9Hz, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 ($M+1$)⁺

[0244] 実施例45: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5'-メトキシ-5,6-ジメチル-[2,3']ビピリジン(化合物45)

5-ブロモ-3-メトキシピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に4,5-ジメチルフフルアル(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシピリジン-3-イル)-メタノールを216mg、収率35%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシピリジン-3-イル)-メタノール(215mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.20g)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシピリジン-3-イル)-メタノールを148mg、収率69%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシピリジン-3-イル)-メタノール(148

mg)をメタノール(1.5ml)に溶解し、28%アンモニア水(1.5ml)を加え、封管中180°Cにて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2'-メトキシ-5,6-ジメチル-[2,3']ビピリジニル-3-オールを32mg、収率22%で得た。

- [0245] 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(92mg)、2'-メトキシ-5,6-ジメチル-[2,3']ビピリジニル-3-オール(31.5mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、140°Cにて4.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.37(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.20(m, 1H), 8.20(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.74(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 418($M+1$) $^+$

- [0246] 実施例46: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2,3']ビピリジン(化合物46)

3-ブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78°Cにて1.58M n -ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に5-エチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノールを209mg、収率33%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノール(209mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.34g)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄

層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノンを167mg、収率81%で得た。

- [0247] (5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノン(160mg)をメタノール(2 ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加え、封管中160℃にて2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチル-[2, 3']ビピリジニル-3-オールを72mg、収率45%で得た。

6-エチル-[2, 3']ビピリジニル-3-オール(20mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(67mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1ml)に溶解し130℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16. 3mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1. 42(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2. 97(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4. 03(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 38(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7. 22-7. 28(m, 1H), 7. 29(s, 1H), 7. 41(s, 1H), 7. 42-7. 51(m, 2H), 8. 18-8. 23(m, 1H), 8. 45(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8. 52(dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 9. 18(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 388($M+1$)⁺

- [0248] 実施例48: 4-(5, 6-ジメチル-[2, 3']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン(化合物48)

5, 6-ジメチル-[2, 3']-ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(169mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)に1, 2-ジクロロベンゼン、(2. 5ml)を加え、130℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を81mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 4. 04(s, 3H)

, 4.05 (s, 3H), 7.23 (ddd, $J=8.0, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.09 (ddd, $J=7.8, 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.04 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M+Na$)⁺

[0249] 実施例49: 4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(化合物49)

2,3-ジメチルフラン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(20ml)に溶解し、0℃で1.6M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(10.9ml)を滴下して、還流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(8ml)に溶解した2-シアノピリミジン(1.8g)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを226mg、収率7%で得た。

[0250] (4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(220mg)、メタノール(2ml)、28%アンモニア水溶液(2ml)を封管に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを129mg、収率59%で得た。

5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)、4-クロロキノリン(73mg)、炭酸セシウム(146mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を21mg、収率44%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.3$

Hz, 1H), 8.34 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 329 (M+1)⁺

[0251] 実施例50: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(化合物50)

無水テトラヒドロフラン(100ml)にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液(26.2ml)、水素化トリ-n-ブチルスズ(14.1ml)を順に加え、0℃で15分撹拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した2-クロロピリミジン(5.0g)を滴下して、室温までゆっくり昇温して一晩撹拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

[0252] 2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(8.6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌し、テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4,5-ジメチルフルフラール(1.85g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノールを888mg、収率32%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガンを(3.8g)を加え室温で一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

[0253] 上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、1

60℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(101mg)、炭酸セシウム(147mg)、4-ジメチルアミノピリジン(55mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で一晩撹拌した後、6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)を加え、更に一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製し、得られた混合物を酢酸エチルに溶解して1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順に洗浄し、表題の化合物を20mg、収率18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.40(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 3.04(q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.02(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.44(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 7.42(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53(s, 1H), 7.60(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.66(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)
質量分析値(ESI-MS, m/z): 389($M+1$)⁺

[0254] 実施例51: 4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(化合物51)

5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(73mg)、炭酸セシウム(146mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を35mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.44(s, 3H), 2.69(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.06(s, 3H), 7.07(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.30(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.55(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.58(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 412 ($M+Na$)⁺

[0255] 実施例52: 2-フェニル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物52)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (5.00g)、2-クロロ-1-フェニル-エタノン (7.27g) を5規定水酸化ナトリウム水溶液 (45.0ml) に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オールを5.8g、収率64%で得た。

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (10mg)、4-クロロキノリン (22mg)、4-ジメチルアミノピリジン (17mg) を1,2-ジクロロベンゼン (0.5ml) に溶解し120℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を8.3mg、収率53%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 6.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.53 (dd, $J=8.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.79 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 3H), 8.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.18 (dd, $J=4.1, 1.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 372 ($M+Na$)⁺

[0256] 実施例53: 3-(6-フルオロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物53)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (61mg)、4-クロロ-6-フルオロキノリン (50mg)、4-ジメチルアミノピリジン (101mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、130℃にて4時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を

メタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.53 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.55–7.62 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.20–8.22 (m, 2H), 8.59 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.21 (dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 390 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0257] 実施例54: 2-フェニル-3-(6-トリフルオロメチル-キノリン-4-イルオキシ)-[1, 8]ナフチリジン(化合物54)

2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (48mg)、4-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン (50mg)、4-ジメチルアミノピリジン (79mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、130℃にて4.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を88mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=4.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.69 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.22 (dd, $J=2.0, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0258] 実施例55: 3-(6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物55)

2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (72mg)、4-クロロ-6-メトキシキノリン (72mg)、4-ジメチルアミノピリジン (90mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (4ml) に懸濁し、150℃にて4時間攪拌した。更に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (72mg) を加え150℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の

化合物を105mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.94 (s, 3H), 6.59 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.39 (m, 3H), 7.43 (dd, $J=2.9, 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.14–8.18 (m, 3H), 8.54 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 9.17 (dd, $J=1.9, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0259] 実施例56: 3-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物56)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(84mg)、4-クロロ-7-メトキシキノリン(84mg)、4-ジメチルアミノピリジン(158mg)を1,2-ジクロロベンゼン(4ml)に懸濁し、140℃にて7時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を105mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.97 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.37 (m, 3H), 7.42 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.12–8.17 (m, 3H), 8.22 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.17 (dd, $J=1.9, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0260] 実施例57: 3-(5,6-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物57)

3,4-ジクロロアニリン(1.65g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(1.95g)をジフェニルエーテル(20ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。反応液にビフェニル(5.2g)を加え、更に220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸

水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4、5、6-トリクロロキノリンを176mg、収率7% (3ステップ) で、4、6、7-トリクロロキノリンを113 mg、収率5% (3ステップ) で得た。

- [0261] 4、5、6-トリクロロキノリン (50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (48mg)、4-ジメチルアミノピリジン (79mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1. 5ml) に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を69mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6. 62(d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 34–7. 41(m, 3H), 7. 53(dd, $J=4. 1, 8. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 83(s, 1H), 7. 83(d, $J=9. 0\text{Hz}$, 1H), 8. 02(d, $J=9. 0\text{Hz}$, 1H), 8. 15(dd, $J=2. 0, 8. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 22(m, 2H), 8. 61(d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 9. 17(dd, $J=2. 0, 4. 1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 ($M+\text{Na}$)⁺

- [0262] 実施例58: 3-(6, 7-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン (化合物58)

4、6、7-トリクロロキノリン (50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (48mg)、4-ジメチルアミノピリジン (79mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1. 5ml) に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を86mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6. 45(d, $J=5. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 33–7. 37(m, 3H), 7. 57(dd, $J=4. 4, 8. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 03(s, 1H), 8. 07(m, 2H), 8. 22

(dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.58(d, J=5.4Hz, 1H), 9.21(dd, J=2.2, 4.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 440(M+Na)⁺

[0263] 実施例59: 3-(6-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物59)

4-フルオロ-3-メトキシアニリン(1.0g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキササン-4, 6-ジオン(1.62g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(6.1g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリンを550mg、収率37%(3ステップ)で得た。

[0264] 4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(53mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を78mg、収率82%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 4.07(s, 3H), 6.44(d, J=5.6Hz, 1H), 7.33-7.36(m, 3H), 7.56(dd, J=4.1, 8.1Hz, 1H), 7.66(m, 1H), 7.98(d, J=11.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.07(m, 2H), 8.20(dd, J=2.0, 8.

3Hz, 1H), 8. 51 (d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 20 (dd, J=2. 2, 4. 4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 420 (M+Na)⁺

[0265] 実施例60: 3-(7-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物60)

3-フルオロ-4-メトキシアニリン (1. 41g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソ-4, 6-ジオン (2. 00g) を2-プロパノール (40ml) に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル (5. 8g) をジフェニルエーテル (20ml) に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン (8ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (2ml) を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリンを1. 10g、収率52% (3ステップ) で得た。

[0266] 4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリン (50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (53mg)、4-ジメチルアミノピリジン (87mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1. 5ml) に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48mg、収率50%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4. 06 (s, 3H), 6. 56 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 35-7. 37 (m, 3H), 7. 57 (dd, J=4. 1, 8. 1Hz, 1H), 7. 65 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 89 (d, J=11. 0Hz, 1H), 8. 02 (s, 1H), 8. 09 (m, 2H), 8. 20 (dd, J=1. 7, 8. 1Hz, 1H), 8. 52 (d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 20 (dd, J=2. 0, 4. 1Hz

, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 420 ($M+Na$)⁺

[0267] 実施例61: 3-(7-クロロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物61)

3-クロロ-4-メトキシアニリン (1.52g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソ-4, 6-ジオン (2.03g) を2-プロパノール (40ml) に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル (6.8g) をジフェニルエーテル (20ml) に懸濁し、220℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン (3ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1ml) を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4, 7-ジクロロ-6-メトキシキノリンを225mg、収率10% (3ステップ) で得た。

[0268] 4, 7-ジクロロ-6-メトキシキノリン (50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (49mg)、4-ジメチルアミノピリジン (80mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率27%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.07 (s, 3H), 6.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.57 (dd, J=4.1, 8.1Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.21 (dd, J=1.7, 8.1Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.21 (dd, J=1.7, 4.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 436 ($M+Na$)⁺

[0269] 実施例62: 3-(6-メトキシ-7-メチルキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物62)

2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (2.03g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30ml) に溶解し、トリエチルアミン (5ml)、20% 水酸化パラジウム (1.08g) を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソ-4, 6-ジオン (2.00g) を 2-プロパノール (40ml) に懸濁し、70℃にて30分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル (5.9g) をジフェニルエーテル (15ml) に懸濁し、220℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をそのまま酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-7-メチル-1H-キノリン-4-オンを 352mg、収率 23% (3ステップ) で得た。

[0270] 6-メトキシ-7-メチル-1H-キノリン-4-オン (352mg) をジイソプロピルエチルアミン (3ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1ml) を加え、100℃にて30分間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-7-メチルキノリンを 234mg、収率 61% で得た。

4-クロロ-6-メトキシ-7-メチルキノリン (50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (54mg)、4-ジメチルアミノピリジン (88mg) を 1, 2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、130℃にて7.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水

、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.45 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.15–8.17 (m, 3H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 416 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0271] 実施例63: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (化合物63)

4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (50mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (44mg)、4-ジメチルアミノピリジン (73mg) を1、2-ジクロロベンゼン (1ml) に懸濁し、130°Cにて4.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.32–7.35 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.21 (dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 460 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0272] 実施例65: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物65)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸メチルエステル (化合物63) (206mg) をエタノール/水 (4ml/0.4ml) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (99mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を希塩酸で中性にした後減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (334mg) を精製すること

なく次の反応に用いた。

得られた残渣の一部(271mg)、ベンジルアミン(62 μ l)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド)塩酸塩(370mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(216mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール/クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を187mg、収率96%(2ステップ)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.08(s, 3H), 4.78(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.29(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.33–7.44(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.55(dd, $J=4.1$, 8.1Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.13(m, 2H), 8.21(dd, $J=2.0$, 8.3Hz, 1H), 8.25(dd, $J=5.4$, 5.6Hz, 1H), 8.53(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.19(dd, $J=2.2$, 4.4Hz, 1H), 9.37(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 535($M+\text{Na}$) $^+$

[0273] 実施例66: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 アミド(化合物66)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸メチルエステル(化合物63)(46mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加えて40°Cにて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール/クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を36mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.14(s, 3H), 5.97(brs, 1H), 6.30(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.28–7.33(m, 3H), 7.56(dd, $J=4.4$, 8.3Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.81(brs, 1H), 8.05(s, 1H), 8.11(m, 2H), 8.22(dd, $J=1.7$, 8.1Hz, 1H), 8.54(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.20(dd, $J=2.0$, 4.1Hz, 1H), 9.36(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 445($M+\text{Na}$) $^+$

[0274] 実施例68: 6-クロロ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナ

ゾリン(化合物68)

4、6-ジクロロ-キナゾリン(50mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(56mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を83 mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30–7.34 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=4.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=2.0, 4.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 407 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0275] 実施例69: 6-ブロモ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物69)

6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリン(100mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(91mg)、4-ジメチルアミノピリジン(151mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を165mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30–7.36 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.96–8.01 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 451 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0276] 実施例70: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キ

ナゾリン(化合物70)

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン(50mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(57mg)、4-ジメチルアミノピリジン(94mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を92mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.97 (s, 3H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.28 (dd, $J=2.0, 6.1\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=2.0, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0277] 実施例71: 2-フェニル-3-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物71)

7-クロロ-チエノ[3,2-b]ピリジン(29mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(38mg)、4-ジメチルアミノピリジン(63mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて16時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.56 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.38 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=4.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.20 (dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0278] 実施例72: 2-フェニル-3-(2-フェニル-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)

)-[1, 8]ナフチリジン(化合物72)

7-クロロ-2-フェニル-チエノ[3, 2-b]ピリジン(50mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(45mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて18時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を46 mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.54 (dd, $J=0.5, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.50 (m, 6H), 7.55 (ddd, $J=1.0, 4.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.19 (dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.19 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0279] 実施例73: 4-(2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1, 5]ナフチリジン(化合物73)

4-クロロ-[1, 5]ナフチリジン(15mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(40mg)、4-ジメチルアミノピリジン(33mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を11mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.64 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.52 (dd, $J=8.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.39 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.04 (dd, $J=4.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 9.16 (dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 373 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0280] 実施例74: 4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1,6]ナフチリジン(化合物74)

4-クロロ-[1,6]ナフチリジン(25mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(34mg)、4-ジメチルアミノピリジン(56mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を53mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.48(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.31–7.34(m, 3H), 7.59(dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.91(dd, $J=0.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.09(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.25(dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.74(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.84(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 9.23(dd, $J=2.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 9.86(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 373($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0281] 実施例75: 2-フェニル-3-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物75)

4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン(35mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(46mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を65mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.29–7.36(m, 3H), 7.55(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.57(dd, $J=4.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.04(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.28(dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.58(s, 1H), 9.19(dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 379 ($M+Na$)⁺

[0282] 実施例76: 2-フェニル-3-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物76)

4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン(40mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(52mg)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を79mg、収率96%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.31-7.34(m, 3H), 7.53-7.57(m, 3H), 8.02(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.27(dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 9.18(dd, J=2.0, 4.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 379 ($M+Na$)⁺

[0283] 実施例77: 3-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物77)

4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(32mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(39mg)、4-ジメチルアミノピリジン(64mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62mg、収率99%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.61(d, J=1.2Hz, 3H), 7.09(d, J=1.5Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 3H), 7.54(dd, J=4.1, 8.1Hz, 1H), 7.92(m, 2H), 8.15(s, 1H), 8.25(dd, J=1.7, 8.1Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 9.17(dd, J=2.0, 4.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 371 ($M+1$)⁺

[0284] 実施例78: 3-(5,6-ジメチルーチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニルー[1,8]ナフチリジン(化合物78)

4-クロロ-5,6-ジメチルーチエノ[2,3-d]ピリミジン(15mg)、2-フェニルー[1,8]ナフチリジン-3-オール(25mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を32mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.47(s, 3H), 2.49(s, 3H), 7.32(m, 3H), 7.51(dd, $J=8.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.92(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.22(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.35(s, 1H), 9.14(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 407($M+\text{Na}$) $^+$

[0285] 実施例81: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン(化合物81)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン(188mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを29mg、収率14%で得た。

2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(29mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(64mg)、4-ジメチルアミノピリジン(42mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、

収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.72 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.15 (dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 462 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0286] 実施例82: 2-(4-ブロモフェニル)-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物82)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)-エタノン(228mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを28mg、収率11%で得た。

2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(13mg)、4-クロロキノリン(21mg)、4-ジメチルアミノピリジン(16mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて3.0時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を11mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.54 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.32 (dd, $J=8.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.17 (dd, $J=4.4, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 450 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0287] 実施例83: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン(化合物83)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-エタノン(178mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを11mg、収率6%で得た。

2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(14mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(39mg)、4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて9時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を14mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0$, 4.4Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.49 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.16 (dd, $J=4.0$, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 450 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0288] 実施例84: 2-(4-クロロフェニル)-3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物84)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-エタノン(155mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで

精製することにより、2-(4-クロロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを51mg、収率24%で得た。

2-(4-クロロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(125mg)、4-ジメチルアミノピリジン(69mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を40mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.99(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.48(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.33(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.51(dd, $J=8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 8.12(m, 3H), 8.48(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.14(dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 466 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0289] 実施例85: 2-(4-ブロモフェニル)-3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物85)

2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(24mg)、4-ジメチルアミノピリジン(13mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて5.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.01(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.50(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.45(m, 2H), 7.49(m, 3H), 7.92(s, 1H), 8.05(m, 2H), 8.14(dd, $J=8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.49(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.16(dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 510 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0290] 実施例86: 4-[3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン-2-イル]-ベンゾニトリル(化合物86)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、4-(2-ブロモアセチル)-ベンゾニトリル(184mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(3-ヒドロキシ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ベンゾニトリルを7mg、収率3%で得た。

4-(3-ヒドロキシ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ベンゾニトリル(7mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(19mg)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.98(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.47(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.14(s, 1H), 7.55(dd, $J=8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(m, 3H), 7.98(s, 1H), 8.16(m, 3H), 8.42(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.16(dd, $J=4.4, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 457($M+\text{Na}$) $^+$

[0291] 実施例88: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1,8]ナフチリジン(化合物88)

2-ピリジン-3-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(17mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール

ル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を15mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.99(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.53(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.55(dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.15(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.49(m, 2H), 8.60(dd, $J=5.2, 1.6$ Hz, 1H), 9.17(dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H), 9.39(d, $J=1.6$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 433($M+\text{Na}$) $^+$

[0292] 実施例89: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン(化合物89)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-ピリジン-4-イル-エタノン 臭酸塩(230mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オールを3mg、収率2%で得た。

2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(33mg)、4-ジメチルアミノピリジン(18mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.00(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.55(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.58(dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(m, 2H), 8.19(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.52(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.66(m, 2H), 9.21(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 433 ($M+Na$)⁺

[0293] 実施例90: 2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1, 8]ナフチリジン(化合物90)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-2-クロロエタノン(173mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-[1, 8]ナフチリジン-3-オールを88mg、収率39%で得た。

2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(15mg)、4-クロロキノリン(26mg)、4-ジメチルアミノピリジン(20mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、120℃にて7時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率59%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 6.59(d, J=5.2Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.47-7.62(m, 3H), 7.80(m, 2H), 7.97(s, 1H), 8.13(m, 2H), 8.22(s, 1H), 8.28(d, J=8.4Hz, 1H), 8.62(d, J=5.2Hz, 1H), 8.86(d, J=8.4Hz, 1H), 9.19(dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 ($M+Na$)⁺

[0294] 実施例91: 2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1, 8]ナフチリジン(化合物91)

2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(24mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(58mg)、4-ジメチルアミノピリジン(32mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を29mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.36–7.54 (m, 5H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.45 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.18 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 488 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0295] 実施例92: 6、7-ジメトキシ-4-(2-ピリジン-2-イル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン(化合物92)

2-アミノベンズアルデヒド(650mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、これにクロロアセチルクロリド(728mg)を加え、室温にて一晩攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミドを1.05g、収率99%で得た。

2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミド(960mg)を水(60ml)とメタノール(24ml)の混合溶媒に100℃にて溶解させ、これに10%水酸化カリウム水溶液(12ml)を滴下した後、1時間還流加熱した。室温に冷却後、減圧下でメタノールを除去し、1規定塩酸水溶液で中和した。析出した沈殿をろ過、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより、2、3-ジヒドロキシキノリンを450mg、収率26%で得た。

2、3-ジヒドロキシキノリン(450mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(575mg)、4-ジメチルアミノピリジン(472mg)を1、2-ジクロロベンゼン(12ml)に懸濁し、135℃にて5.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オールを344mg、収率77%で得た。

[0296] 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オール(50mg)、五酸化ニリン(51mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド(69mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、140℃にて1.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリンを5mg、収率8%で得た。

4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(50mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)(28mg)、酸化銅(II)(19mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に懸濁し、これに2-トリブチルスチナニルピリミジン(90mg)を加え、100℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を28mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.05(s, 6H), 6.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.78(m, 8H), 7.88(s, 1H), 8.11(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.52(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 411($M^+ + 1$)

[0297] 実施例93: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,6]ナフチリジン(化合物93)

4-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-フェニル-エタノン(127mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1,6]ナフチリジン-3-オールを9mg、収率5%で得た。

2-フェニル-[1, 6]ナフチリジン-3-オール(17mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1. 5ml)に懸濁し、140°Cにて7. 5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を17mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4. 00(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 51(d, $J=5. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 38(m, 3H), 7. 44(m, 2H), 8. 02(m, 4H), 8. 47(d, $J=9. 2\text{Hz}$, 1H), 8. 79(d, $J=5. 2\text{Hz}$, 1H), 9. 23(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 410($M+1$) $^+$

[0298] 実施例95: 3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1, 6]ナフチリジン(化合物95)

2-ピリジン-3-イル-[1, 6]ナフチリジン-3-オール(18mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(54mg)、4-ジメチルアミノピリジン(30mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1. 5ml)に懸濁し、140°Cにて5. 5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4. 01(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 53(d, $J=5. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 35(dd, $J=8. 4, 5. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 50(s, 1H), 8. 04(m, 2H), 8. 34(m, 1H), 8. 50(d, $J=5. 2\text{Hz}$, 1H), 8. 63(dd, $J=4. 8, 1. 6\text{Hz}$, 1H), 8. 83(d, $J=5. 2\text{Hz}$, 1H), 9. 26(s, 1H), 9. 30(d, $J=1. 6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 433($M+\text{Na}$) $^+$

[0299] 実施例97: 3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メチル-[1, 7]ナフチリジン(化合物97)

(4-ホルミル-ピリジン-3-イル)-カルバミック アシッド tert-ブチル エステル(100mg)を塩酸-メタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)に溶解した1-クロロ-プロパン-2-オン(42mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-メチル-[1,7]ナフチリジン-3-オールを22mg、収率31%で得た。

2-メチル-[1,7]ナフチリジン-3-オール(22mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(92mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて8.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.76(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.54(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.44(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.52(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(s, 1H), 8.57(m, 2H), 9.45(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 348($M+1$) $^+$

[0300] 実施例98: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,7]ナフチリジン(化合物98)

(4-ホルミル-ピリジン-3-イル)-カルバミック アシッド tert-ブチル エステル(100mg)を塩酸-メタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に溶解した2-クロロ-1-フェニル-エタノン(70mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1,7]

ナフチリジン-3-オールを3mg、収率3%で得た。

2-フェニル-[1, 7]ナフチリジン-3-オール(3mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(9mg)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1. 0ml)に懸濁し、140℃にて9時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を3mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4. 00 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 6. 59 (d, $J=5. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 39 (m, 4H), 7. 61 (m, 2H), 7. 86 (s, 1H), 7. 98 (m, 2H), 8. 50 (d, $J=5. 6\text{Hz}$, 1H), 8. 64 (d, $J=5. 6\text{Hz}$, 1H) 9. 62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0301] 実施例99: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物99)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物65) (164mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、トリエチルアミン(0. 4ml)、20%水酸化パラジウム(16mg)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を138mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 00 (m, 2H), 2. 81 (t, $J=6. 1\text{Hz}$, 2H), 3. 50 (m, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 76 (d, $J=5. 6\text{Hz}$, 2H), 6. 35 (d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 07 (s, 1H), 7. 15-7. 45 (m, 8H), 7. 75-7. 78 (m, 2H), 8. 22 (m, 1H), 8. 51 (d, $J=5. 4\text{Hz}$, 1H), 9. 29 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 539 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0302] 実施例100: 1-[2-(1H-[1, 8]ナフチリジン-4-イルデンアミノ)-ピリジン-3-イル]-エタノン (化合物100)

3-アセチル-2-アミノピリジン(25mg)を無水テトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、ナトリウムメキシド(50mg)を加え室温で攪拌し、ギ酸エチル(68mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に無水N、N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、90℃でもう一晚攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4.6mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.82(s, 3H), 7.19(dd, $J=7.8, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(dd, $J=8.3, 4.1\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 8.22(dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.37(dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.41(dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 9.16(dd, $J=4.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 9.73(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 12.65-12.73(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 287($M+\text{Na}$) $^+$

[0303] 実施例101: (6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イル)-アミン(化合物101)

2-アミノ-1-フェニル-エタノン 塩酸塩(1.00g)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、これにジ-tert-ブチルジカーボネート(1.58g)、トリエチルアミン(1.30g)、4-ジメチルアミノピリジン(71mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステルを950mg、収率70%で得た。

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(150mg)、(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(289mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2-フェニル-[1,8]ナフチリジ

ン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステルを251mg、収率64%で得た。

- [0304] (2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(247mg)を塩酸-メタノール溶液(10ml)に溶解し、45分間還流加熱した。反応液を10%水酸化ナトリウムで中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルアミンを155mg、収率91%で得た。

2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルアミン(20mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン(51mg)を2-プロパノール(3. 0ml)に懸濁し、これに塩酸-メタノール溶液(0. 2ml)を加え、還流下一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を4mg、収率11%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3. 78(s, 3H), 4. 01(s, 3H), 6. 55(brs, 1H), 7. 30(s, 1H), 7. 55(m, 4H), 7. 85(m, 2H), 8. 31(dd, $J=8. 4, 2. 0\text{Hz}$, 1H), 8. 75(s, 1H), 9. 03(dd, $J=4. 0, 2. 0\text{Hz}$, 1H), 9. 68(brs, 1H),
質量分析値(ESI-MS, m/z): 432($M+\text{Na}$) $^+$

- [0305] 実施例101: 3-(6, 7-ジフルオロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物101)

3, 4-ジフルオロアニリン(1. 32g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-4, 6-ジオン(2. 0g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間撹拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(5. 8g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得ら

れた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6,7-ジフルオロキノリンを0.94g、収率46%(3ステップ)で得た。

- [0306] 2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(56mg)、4-クロロ-6,7-ジフルオロキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率25%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.49(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.36(m, 3H), 7.58(dd, $J=4.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.96(m, 1H), 8.04-8.07(m, 3H), 8.13(m, 1H), 8.22(dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.58(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.22(dd, $J=2.0, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 408 ($M+\text{Na}$) $^+$

- [0307] 実施例102: 2-フェニル-3-(5,6,7-トリフルオロキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物102)

3,4,5-トリフルオロアニリン(1.20g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.93g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.3g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(5ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5, 6, 7-トリフルオロキノリンを176mg、収率10%(3ステップ)で得た。

- [0308] 2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(51mg)、4-クロロ-5, 6, 7-トリフルオロキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(84mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1. 5ml)に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を6mg、収率6%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6. 45(d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 34-7. 39(m, 3H), 7. 57(dd, $J=4. 1, 8. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 72(m, 1H), 8. 00(s, 1H), 8. 13-8. 15(m, 2H), 8. 21(dd, $J=2. 0, 8. 1\text{Hz}$, 1H), 8. 53(d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 9. 20(dd, $J=2. 0, 4. 1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 426 ($M+\text{Na}$) $^+$

- [0309] 実施例103: 3-(6-フルオロキノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物103)

4-クロロ-6-フルオロキノリン(50mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン-3-オール(55mg)、4-ジメチルアミノピリジン(101mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に溶解し、炭酸セシウム(269mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を87mg、収率90%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 51(d, $J=3$

. 7Hz, 1H), 7. 10(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 54–7. 64(m, 2H), 7. 90(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 98(dd, J=2. 7, 9. 0Hz, 1H), 8. 21(m, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 54(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 368(M+Na)⁺

[0310] 実施例104: 3-(7-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物104)

4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-キノリン(50mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(47mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47mg、収率52%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 04(s, 3H), 6. 47(d, J=5. 6Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 0, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 63(m, 1H), 7. 70(d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 88–7. 90(m, 2H), 8. 35(m, 1H), 8. 45(d, J=5. 6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 398(M+Na)⁺

[0311] 実施例105: 3-(7-クロロ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物105)

4, 7-ジクロロ-6-メトキシ-キノリン(50mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(44mg)、4-ジメチルアミノピリジン(80mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に溶解し、炭酸セシウム(214mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を80mg、収率93%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 41(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 05(s, 3H)

, 6. 47(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 5. 1, 7. 6Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 63(m, 1H), 7. 66(s, 1H), 7. 88(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 22(m, 1H), 8. 36(m, 1H), 8. 44(d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):414(M+Na)⁺

[0312] 実施例106: 3-[4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェノール(化合物106)

3-(7-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0. 5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 2. 35(s, 3H), 2. 54(s, 3H), 6. 49(d, J=5. 1Hz, 1H), 6. 83(ddd, J=8. 0, 2. 4, 1. 0Hz, 1H), 7. 16-7. 27(m, 3H), 7. 33(dd, J=7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 66(s, 1H), 7. 76(ddd, J=7. 8, 7. 8, 2. 0Hz, 1H), 7. 83-7. 89(m, 2H), 8. 11(d, J=1. 7Hz, 1H), 8. 20-8. 23(m, 2H), 8. 31(d, J=1. 8Hz, 1H), 8. 57(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):418(M-1)⁻

[0313] 実施例107: 4-[4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェノール(化合物107)

3-(7-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0. 5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を

酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 2.35(s, 3H), 2.54(s, 3H), 6.45(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.19(ddd, $J=7.3, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.64–7.70(m, 3H), 7.75(ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.83–7.90(m, 2H), 8.08(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.20–8.24(m, 1H), 8.27(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.54(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M-1$)⁻

[0314] 実施例108: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェニルアミン(化合物108)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、2-アミノフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノールの薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.86(bs, 2H), 6.46(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.88(dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.09–7.15(m, 1H), 7.17–7.28(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.60(ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14(s, 1H), 8.41(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.53(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.60(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 419 ($M+1$)⁺

[0315] 実施例110: 3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-^{2,2'}ビピリジン(化合物110)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン(50mg)、5,6-ジメチル-^{2,2'}ビピリジニル-3-オール(47mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を50mg、収率55%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.66(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.43(d, J=5.6Hz, 1H), 7.10(ddd, J=1.2, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.90(d, J=8.1Hz, 1H), 7.97(d, J=11.2Hz, 1H), 8.34(m, 1H), 8.46(d, J=5.6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 398(M+Na)⁺

[0316] 実施例111: 3-(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-^{2,2'}ビピリジン(化合物111)

4-クロロ-6,8-ジフルオロ-キノリン(50mg)、5,6-ジメチル-^{2,2'}ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(245mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を18mg、収率20%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.68(s, 3H), 6.54(d, J=5.4Hz, 1H), 7.17(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.68(m, 1H), 7.79(ddd, J=1.5, 4.1, 9.0Hz, 1H), 7.91(d, J=7.8Hz, 1H), 8.48(m, 1H), 8.59(d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 386(M+Na)⁺

[0317] 実施例113: 4-(2-フェニルー[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(化合物113)

3-アミノ-2, 5-ジクロロ安息香酸(1. 74g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(3. 70g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2. 66 g)をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、メタノール(5ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-アミノ-2, 5-ジクロロ安息香酸 メチルエステルを1. 45g、収率78%で得た。

3-アミノ-2, 5-ジクロロ安息香酸 メチルエステル(1. 45g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチルー[1, 3]ジオキサネ-4, 6-ジオン(1. 50g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5. 8g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、20℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶(1. 19g)は更に精製することなく次の反応に用いた。

[0318] 上記で得られた残渣の一部(0. 59g)をN、N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(4ml)、10%パラジウム／炭素(0. 59g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを187mg、収率28%(3ステップ)で得た。4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(650mg)をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1. 5ml)を加え、120℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロキノリン-7-カルボン酸

メチルエステルを609mg、収率86%で得た。

- [0319] 2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(100mg)、4-クロロキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(100mg)、4-ジメチルアミノピリジン(165mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(3ml)に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を143mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4. 03(s, 3H), 6. 56(d, $J=5. 1\text{Hz}$, 1H), 7. 29-7. 35(m, 3H), 7. 57(dd, $J=4. 4, 8. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 04(s, 1H), 8. 10(m, 1H), 8. 21(m, 2H), 8. 25(dd, $J=1. 7, 8. 8\text{Hz}$, 1H), 8. 46(d, $J=8. 8\text{Hz}$, 1H), 8. 69(d, $J=5. 4\text{Hz}$, 1H), 8. 85(s, 1H), 9. 21(dd, $J=2. 0, 4. 1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 430 ($M+\text{Na}$) $^{+}$

- [0320] 実施例115: 3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-6-フルオロ-[2, 2']ビピリジン(化合物115)

2-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン(2. 00g)、ヨウ素(44. 9g)をメタノール(40ml)と水(20ml)の混合溶媒に溶解し、室温にて167時間攪拌した。反応液に溶液が透明になるまで亜硫酸ナトリウムを加えた後、反応液中のメタノールを減圧下除去し、これに水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オールを761mg、収率18%で得た。

6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オール(135mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(378mg)、4-ジメチルアミノピリジン(207mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(8ml)に懸濁し、130℃にて3. 5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラ

ムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシ-キノリンを89mg、収率37%で得た。

- [0321] 4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシ-キノリン(89mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(48mg)、酸化銅(II)(33mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に懸濁し、これに2-トリブチルスタニルピリジン(154mg)を加え、100℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を31mg、収率39%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.03(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.36(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=8.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.26(ddd, $J=7.6, 4.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.66(ddd, $J=9.2, 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(dd, $J=8.4, 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.34(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 400($M+\text{Na}$) $^+$

- [0322] 実施例116: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(化合物116)

2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル(300mg)、塩化アンモニウム(228mg)、亜鉛(929mg)をエタノール(10ml)、水(0.5ml)に懸濁し、還流下3時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを244mg、収率95%で得た。

5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(244mg)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-[1,3]ジオキサ-4, 6-ジオン(228mg)を2-プロパノール(3ml)に溶解し、100℃にて15時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエ

チルエーテルで洗浄することにより、5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル248mg、収率55%で得た。

- [0323] 5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(245mg)、ビフェニル(676mg)をジフェニルエーテル(2ml)に懸濁し、260℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(45mg)を塩化チオニル(1ml)に懸濁し、これに少量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えて100℃にて3.5時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを4mg、収率2%(2ステップ)で得た。

- [0324] 2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(4mg)、4-ジメチルアミノピリジン(6mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、120℃にて36時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.98(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.57(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.35(m, 3H), 7.55(dd, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.61(s, 1H), 7.99(s, 1H), 8.11(m, 2H), 8.19(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.44(s, 1H), 8.56(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 9.19(dd, $J=4.4, 1.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 460($M+\text{Na}$) $^+$

- [0325] 実施例117: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノ

リン(化合物117)

無水テトラヒドロフラン(100ml)にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド／ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液(26.2ml)、水素化トリ-n-ブチルスズ(14.1ml)を順に加え、0℃で15分攪拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した2-クロロピリミジン(5.0g)を滴下し、室温までゆっくり昇温して一晩攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(8.6ml)を滴下した後、-78℃で30分攪拌し、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した5-エチルフルフラール(1.85g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノールを888mg、収率32%で得た。

[0326] (5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガンを(3.8g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(40mg)、4-クロロキノリン(

164mg)、炭酸セシウム(196mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)にジメチルスルホキシド(2ml)を加え、130℃で6時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.05 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=7.1, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.6, 8.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 329 ($M+1$)⁺

[0327] 実施例118: 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物118)

2-メトキシ-4-ニトロフェノール(2.46g)をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.84g)、2-ブロモプロパン(2.0ml)を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、トリエチルアミン(5ml)、20%水酸化パラジウム/炭素(1.48g)を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0328] 上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサネ-4,6-ジオン(2.08g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.0g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-イソプロポキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを2.10g、収率62%(4ステップ)で得た。

6-イソプロポキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(2.10g)をジイソプロピルエチルアミン(5ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリンを2.05g、収率90%で得た。

[0329] 2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(44mg)、4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を86mg、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.48(d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 4.06(s, 3H), 4.77(m, 1H), 6.51(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.36(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.56(dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H), 8.00(s, 1H), 8.09-8.11(m, 2H), 8.19(dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.19(dd, $J=1.7, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 460($M+\text{Na}$) $^+$

[0330] 実施例119: 3-(6-メトキシ-7-メチル-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物119)

4-クロロ-6-メトキシ-7-メチル-キノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(88mg)をジメチルスルホキシ

ド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(235mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を45mg、収率51%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J=1.0, 4.9, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.89 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.40 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 394 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0331] 実施例120: 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物120)

4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(40mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(194mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を45mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.46 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=4.9, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.39 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 438 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0332] 実施例121: 8-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-2-メトキシ-[1,5]ナフチリジン(化合物121)

5-アミノ-2-メトキシピリジン(1.26g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(2.06g)を2-プロパノール(40ml)に懸濁し、70℃に

て30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ビフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより、得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

[0333] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、8-クロロ-2-メキシ-[1,5]ナフチリジンを572mg、収率29%(3ステップ)で得た。

8-クロロ-2-メキシ-[1,5]ナフチリジン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(94mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(251mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.34(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.92(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.26(m, 3H), 7.65(dd, $J=7.6$, 7.6Hz, 1H), 8.16(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.36(s, 1H), 8.53(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.58(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 381 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0334] 実施例123: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物123)

2-メキシ-4-ニトロフェノール(2.07g)をN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.9g)、ベンジルクロリド(1.8ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に更にベンジルクロリド(1ml)を加え、室温にて4日間攪拌した。反応液

に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンを2.94g、収率93%で得た。

1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンをエタノール/水(70ml/7ml)に懸濁し、塩化アンモニウム(2.49g)、亜鉛(15.3g)を加え、120℃にて4時間攪拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0335] 上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(2.42g)を2-プロパノール(50ml)に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。反応液をろ過することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6.0g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを1.0g、収率32%(3ステップ)で得た。

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(1.0g)をジイソプロピルエチルアミン(15ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリンを971mg、収率90%で得た。

[0336] 2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(231mg)、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(306mg)、4-ジメチルアミノピリジン(369mg)を1,2-ジクロロベンゼン(10ml)に懸濁し、130℃にて7時間攪拌し、更に110℃にて一晩攪拌した。更に反応液に6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(30mg)を加え130℃にて6時間攪拌し、更に110℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで

精製することにより、表題の化合物を393mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.06 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27–7.48 (m, 9H), 7.50 (dd, $J=4.1$, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.08–8.12 (m, 3H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.15 (dd, $J=2.0$, 4.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 508 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0337] 実施例124: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (化合物124)

3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン (化合物123) (380mg) をトリフルオロ酢酸 (3ml) に溶解し、メタンスルホン酸 (0.3ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を275 mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=4.2$, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10–8.14 (m, 3H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J=2.0$, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0338] 実施例125: 2-[7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール (化合物125)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (化合物124) (70mg) をN、N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (180mg)、2-ブロモエタノール (0.1ml) を加え、70℃にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を34mg、

収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.07 (t, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 4.24 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.37 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.13–8.16 (m, 3H), 8.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.16 (dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 462 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0339] 実施例126: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物126)

4-クロロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (100mg) をメタノール (5ml) に溶解し、28%アンモニア水 (5ml) を加えて40℃にて一晚撹拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (58.5mg) を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (55mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (53mg)、4-ジメチルアミノピリジン (98mg) をジメチルスルホキシド (1.5ml) に溶解し、炭酸セシウム (260mg) を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5mg、収率3% (2ステップ) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.59 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.64–8.68 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 393 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0340] 実施例128: 2-メトキシ-8-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1,5]ナフチリジン (化合物128)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (57mg)、8-クロロ-2-メトキシ-[1,

5]ナフチリジン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(94mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を27mg、収率28%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.68(s, 3H), 7.15(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.42(m, 3H), 7.46(dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.58(s, 1H), 8.03(dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.38–8.41(m, 2H), 8.69(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 9.10(dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 403($M+\text{Na}$) $^+$

[0341] 実施例130: 3-(5,6-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物130)

4,5,6-トリクロロキノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(43mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(210mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を57mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.68(s, 3H), 6.67(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.68(dd, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.03(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.07(m, 1H), 8.47(m, 1H), 8.56(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 418($M+\text{Na}$) $^+$

[0342] 実施例131: 3-(6,7-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物131)

4、6、7-トリクロロキノリン(62mg)、5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(54mg)、4-ジメチルアミノピリジン(98mg)をジメチルスルホキシド(1. 5ml)に溶解し、炭酸セシウム(262mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 48 (d, $J=5$. 4Hz, 1H), 7. 12 (m, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 65 (m, 1H), 7. 92 (d, $J=7. 8$ Hz, 1H), 8. 27-8. 35 (m, 2H), 8. 50 (d, $J=2. 2$ Hz, 1H), 8. 55 (dd, $J=1. 7, 5. 4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0343] 実施例132: 3-(6-ブロモ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン(化合物132)

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(2. 32g)をエタノール/水(60ml/5ml)に懸濁し、塩化アンモニウム(1. 94g)、亜鉛(10. 1g)を加え、120℃にて3時間撹拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2'-ジメチル-[1, 3]ジオキサセン-4、6-ジオン(2. 3g)を2-プロパノール(60ml)に溶解し、70℃にて1時分間撹拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(6. 86g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

[0344] 上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層

を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリンを1.25g、収率46% (4ステップ) で得た。

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(163mg)、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(200mg)、4-ジメチルアミノピリジン(269mg)を1,2-ジクロロベンゼン(3ml)に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を145mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.09 (s, 3H), 6.40 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.33–7.37 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06–8.08 (m, 2H), 8.22 (dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.21 (dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 480 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0345] 実施例133: 3-(6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物133)

6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(200mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(147mg)、4-ジメチルアミノピリジン(269mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(717mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を308mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.39 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 458 ($M+Na$)⁺

[0346] 実施例136: 3-(6-ベンジルオキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物136)

4-ベンジルオキシ-アニリン 塩酸塩 (1.18g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (1.03g) を2-プロパノール (15ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.78ml) を加え、70℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル (4.34g) をジフェニルエーテル (12ml) に懸濁し、240℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン (3ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0.5ml) を加え、120℃にて3時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-キノリンを147mg、収率10% (3ステップ) で得た。

[0347] 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-キノリン (147mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-オール (140mg)、4-ジメチルアミノピリジン (200mg) をジメチルスルホキシド (3ml) に溶解し、炭酸セシウム (540mg) を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を158mg、収率66%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 8H), 7.67 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.3

Hz, 1H), 8.44(d, J=5.1Hz, 1H), 8.51(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 456(M+Na)⁺

[0348] 実施例137: 3-(7-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物137)

3-ベンジルオキシアニリン(1.0g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.03g)を2-プロパノール(15ml)に懸濁し、70℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(4.34g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、240℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリンを222mg、収率16%(3ステップ)で得た。

[0349] 7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン(222mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-オール(220mg)、4-ジメチルアミノピリジン(302mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(820mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239mg、収率67%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.38(s, 3H), 2.66(s, 3H), 5.21(s, 2H), 6.32(d, J=5.1Hz, 1H), 7.10(ddd, J=1.2, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.26-7.59(m, 9H), 7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 8.23(d, J=9.0Hz, 1H), 8.48(

d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 52 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 456 (M+Na)⁺

[0350] 実施例138: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物138)

6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(200mg)、5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(195mg)、4-ジメチルアミノピリジン(244mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(655mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239mg、収率77%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 37(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 03(s, 3H), 5. 29(s, 2H), 6. 33(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 08(m, 1H), 7. 30-7. 39(m, 5H), 7. 47(ddd, J=2. 0, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 50(m, 2H), 7. 60(s, 1H), 7. 68(d, J=7. 8Hz, 1H), 8. 38(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 51(m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 486 (M+Na)⁺

[0351] 実施例139: 4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(化合物139)

3-(6-ベンジルオキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物136)(150mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0. 3ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を117mg、収率99%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 24(s, 3H), 2. 62(s, 3H), 6. 50(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 13(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 9Hz, 1H), 7. 15(s, 1H), 7. 32(m, 1H), 7. 36(dd, J=2. 8, 9. 0Hz, 1H), 7. 51(m, 1H), 7. 66(dd, J=1. 2

, 8. 0Hz, 1H), 7. 94(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 45(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 56(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):366(M+Na)⁺

[0352] 実施例140: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール(化合物140)

3-(7-ベンジルオキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物137)(230mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0. 3ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を182mg、収率100%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 39(s, 3H), 2. 64(s, 3H), 6. 27(d, J=5. 4Hz, 1H), 6. 87(dd, J=2. 2, 9. 0Hz, 1H), 7. 08(dd, J=4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 23(m, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 58(dd, J=7. 6, 7. 8Hz, 1H), 7. 81(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 99(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 35(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 50(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):344(M+1)⁺

[0353] 実施例141: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キノリン-6-オール(化合物141)

3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物138)(230mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0. 3ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を106mg、収率55%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 37(s, 3H), 2. 66(s, 3H), 4. 05(s, 3H)

, 6. 34(d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 11(ddd, J=1. 2, 4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 32(s, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 56(ddd, J=1. 7, 7. 8, 7. 8Hz, 1H), 7. 68(s, 1H), 7. 79(ddd, J=1. 0, 1. 2, 7. 8Hz, 1H), 8. 37(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 57(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):374(M+1)⁺

[0354] 実施例142: 2-[4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物142)

4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(化合物139)(88mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(200mg)、2-ブロモエタノール(0. 2ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を41mg、収率41%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 38(s, 3H), 2. 65(s, 3H), 4. 30(t, J=4. 2Hz, 2H), 4. 23(t, J=4. 4Hz, 2H), 6. 44(d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 11(dd, J=4. 9, 7. 6Hz, 1H), 7. 34(s, 1H), 7. 37(m, 1H), 7. 57-7. 61(m, 2H), 7. 81(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 95(d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 45(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 49(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):410(M+Na)⁺

[0355] 実施例143: 2-[4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イルオキシ]-エタノール(化合物143)

4-(5, 6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール(化合物140)(152mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(200mg)、2-ブロモエタノール(0. 2ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を93mg、収

率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.05 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=4.9, 6.6$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2, 2.4, 9.3$ Hz, 1H), 7.36–7.37 (m, 2H), 7.57 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.48–8.49 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 ($M+\text{Na}$)⁺

[0356] 実施例144: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-イルオキシ]-エタノール (化合物144)

4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-オール (化合物141) (88mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (200mg)、2-ブロモエタノール (0.2ml) を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を59mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=4.9, 6.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (ddd, $J=2.0, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.50 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 ($M+\text{Na}$)⁺

[0357] 実施例145: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物145)

2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル (300mg)、塩化アンモニウム (228mg)、亜鉛 (929mg) をエタノール (10ml)、水 (0.5ml) に懸濁し、還流下3時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-アミノ-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステルを244mg、収率95%で得た。

5-アミノ-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(244mg)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソ-4, 6-ジオン(228mg)を2-プロパノール(3ml)に溶解し、100℃にて15時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキサソ-[1, 3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステルを248mg、収率55%で得た。

[0358] 5-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキサソ-[1, 3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル(245mg)、ビフェニル(676mg)をジフェニルエーテル(2ml)に懸濁し、260℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(45mg)を塩化チオニル(1ml)に懸濁し、これに少量のジメチルホルムアミドを加えて100℃にて3.5時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを4mg、収率2%(2ステップ)で得た。

4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル(99mg)をメタノール(5ml)に溶解し、これに28%アンモニア水溶液(5ml)を加えて40℃にて一晩攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-カルボン酸 アミドを85mg、収率91%で得た。

。

[0359] 4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-カルボン酸 アミド(41mg)、5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-オール(87mg)、4-ジメチルアミノピリジン(63mg)、炭酸セシウム(169mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に懸濁し、120℃にて22時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.03 (brs, 1H), 6.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J=4.8$, 0.8Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 423 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0360] 実施例146: 7-クロロ-4-(5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 アミド(化合物146)

4-アミノ-2-クロロ-安息香酸(2.50g)、水酸化リチウム-水和物(611mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、室温で20分間攪拌した。その後、反応液にジメチル硫酸(1.38ml)を加え、還流下2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。ジエチルエーテルで抽出した後、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、4-アミノ-2-クロロ-安息香酸 メチルエステルを1.68g、収率62%で得た。

4-アミノ-2-クロロ-安息香酸 メチルエステル(1.68g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソ-4、6-ジオン(1.53g)を2-プロパノール(25ml)に溶解し、100℃にて15.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、2-クロロ-4-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-[1, 3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-安息香酸 メチルエステル1.92g、収率63%で得た。

[0361] 2-クロロ-4-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-[1, 3]ジオキサソ-5-イリデンメ

チル)ーアミノ]ー安息香酸 メチルエステル(1.81g)、ビフェニル(4.93g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、260℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(1.21g)を塩化チオニル(12ml)に懸濁し、これに少量のN、N-ジメチルホルムアミドを加えて100℃にて4時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7-ジクロロキノリン-6-カルボン酸 メチルエステルを350mg、収率26%(2ステップ)で得た。

4、7-ジクロロキノリン-6-カルボン酸 メチルエステル(197mg)をメタノール(7ml)に溶解し、これに28%アンモニア水溶液(7ml)を加えて40℃にて一晩攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7-ジクロロキノリン-6-カルボン酸 アミドを145mg、収率78%で得た。

[0362] 4、7-ジクロロキノリン-6-カルボン酸 アミド(50mg)、5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール(83mg)、4-ジメチルアミノピリジン(76mg)、炭酸セシウム(203mg)をジメチルスルホキシド(2ml)に懸濁し、120℃にて22時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を16mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.65(s, 3H), 6.36(brs, 1H), 6.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.62(brs, 1H), 7.08(ddd, $J=7.2, 4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.35(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.86(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.36(m, 1H), 8.59(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.76(s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 ($M+Na$)⁺

[0363] 実施例147: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物147)

4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸 アミド (21mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (49mg)、4-ジメチルアミノピリジン (33mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を26mg、収率69%で得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 4.11 (s, 3H), 6.66 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.70 (dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.39-8.52 (m, 4H), 9.11 (d, J=2.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 ($M+Na$)⁺

[0364] 実施例148: 7-クロロ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (化合物148)

4,7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (46mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (100mg)、4-ジメチルアミノピリジン (66mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5ml) に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を33mg、収率42%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.03 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.56 (dd, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 8.07 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.19 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 464 ($M+Na$)⁺

[0365] 実施例154: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-イルアミノ]-エタノール(化合物154)

酢酸パラジウム(30mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(80mg)をトルエン(4ml)に溶解し、室温にて5分間攪拌した。3-(6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物133)(100mg)、2-アミノエタノール(0.2ml)を加え、更に室温にて5分間攪拌した。反応液に炭酸セシウム(250mg)を加え、80℃にて2日間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.27(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.35(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.82(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.88(s, 3H), 6.32(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.00(m, 1H), 7.07(ddd, $J=1.0, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.20(m, 2H), 7.52(ddd, $J=1.7, 7.8, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.73(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.51(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 439($M+\text{Na}$) $^+$

[0366] 実施例155: 3-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物155)

3-(6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物133)(70mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(29mg)、3-ピリジルホウ酸(57mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)、2M炭酸カリウム水溶液(1.5ml)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を56mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.35(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=5.8, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.39(

m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.59(ddd, J=1.7, 7.6, 7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=7.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.47(m, 1H), 8.51(d, J=5.4Hz, 1H), 8.61(m, 1H), 8.85(m, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):457(M+Na)⁺

[0367] 実施例156: 3-(6-クロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物156)

4,6-ジクロロキノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(51mg)、4-ジメチルアミノピリジン(93mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(247mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を90mg、収率100%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.51(d, J=5.4Hz, 1H), 7.11(ddd, J=1.0, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.63(dd, J=1.7, 7.8, 7.8Hz, 1H), 7.73(dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.34(m, 1H), 8.37(d, J=2.2Hz, 1H), 8.56(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):384(M+Na)⁺

[0368] 実施例157: 5,6-ジメチル-3-(6-メチルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物157)

4-クロロ-6-メチルキノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(56mg)、4-ジメチルアミノピリジン(103mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(275mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を82mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.51 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 364 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0369] 実施例158: 4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(化合物158)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(13mg)、5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(12mg)、4-ジメチルアミノピリジン(22mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(58mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を15mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.44 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0370] 実施例159: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(化合物159)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(50mg)、6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(84mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を54mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.42 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 3.06 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.51 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.92 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0371] 実施例160: 3-(6-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メチル-[1, 8]ナフチリジン(化合物160)

2-メチル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(42mg)、4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)を1, 2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130°Cにて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を63mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.73 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.01 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.14 (dd, $J=2.0, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 358 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[0372] 実施例161: 2-エチル-3-(6-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1, 8]ナフチリジン(化合物161)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、1-ブロモブタン-2-オン(124mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下3日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、析出した沈殿をろ過し、残渣を水、クロロホルムで洗浄した。残った粉末を減圧下乾燥することにより、2-エチル-[1, 8]ナフチリジン-3-オールを106mg、収率74%で得た。

2-エチル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール(41mg)、4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)を1, 2-ジクロロベンゼン

(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を38mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.04 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=4.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=1.2$, 11.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=1.5$, 8.3 Hz, 1H), 8.63 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 9.14 (ddd, $J=1.0$, 2.0, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 372 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0373] 実施例162: 6-エチル-3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物162)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン(50mg)、6-エチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール(52mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(231mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を84mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.42 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 3.01 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (ddd, $J=1.2$, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.92 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 398 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0374] 実施例163: 5,6-ジメチル-3-(6-チオフエン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物163)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チオフェン-3-ホウ酸(28mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.45(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.09(ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, $J=5.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.64(dd, $J=2.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.83(ddd, $J=7.1, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.00(dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.06(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.47-8.51(m, 1H), 8.52-8.56(m, 2H)
質量分析値(ESI-MS, m/z): 410($M+1$)⁺

[0375] 実施例164: 3-(6-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物164)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チアナフテン-3-ホウ酸(39mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を34mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.66(s, 3H), 6.50(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.11(ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.36-7.44(m, 3H),

7. 54–7. 62(m, 2H), 7. 83(ddd, J=8. 0, 1. 0, 1. 0Hz, 1H), 7. 92–8. 01(m, 3H), 8. 16(d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 48–8. 53(m, 1H), 8. 55(d, J=2. 0 Hz, 1H), 8. 61(d, J=5. 1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):482(M+Na)⁺

[0376] 実施例165: 5、6-ジメチル-3-[6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-[2, 2']ビピリジン(化合物165)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、5-メチルチオフェン-2-ホウ酸(31mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2 M炭酸カリウム水溶液(0. 5ml)を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率13%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 40(s, 3H), 2. 55(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 6. 43(d, J=4. 9Hz, 1H), 6. 79(d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 06–7. 14(m, 1H), 7. 29(d, J=3. 2Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 54–7. 62(m, 1H), 7. 84(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 95(dd, J=8. 8, 2. 0Hz, 1H), 8. 01(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 47–8. 55(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):424(M+1)⁺

実施例166: 3-(6-ベンゾフラン-2-イル)-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物166)

3-(6-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2, 2']ビピリジン(化合物2)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、ベンゾ[B]フラン-2-ホウ酸(36mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0. 5ml)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢

酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率13%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=8.8, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.23–7.34 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.51–7.65 (m, 3H), 7.89 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.47–8.51 (m, 1H), 8.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 466 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0377] 実施例167: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物167)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン (化合物2) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ホウ酸 (47mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70°C で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.37 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.27 (dd, $J=3.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.31–6.35 (m, 1H), 6.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.57 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 515 ($M+Na$)⁺

[0378] 実施例168: 5,6-ジメチル-3-[6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-[2,2']ビピリジン(化合物168)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ホウ酸(47mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70°Cで5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4mg、収率15%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.36(s, 3H), 2.63(s, 3H), 6.32-6.37(m, 1H), 6.47(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.70-6.74(m, 1H), 6.94-6.98(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.60(ddd, $J=7.8, 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95(dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.02(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.36(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.47-8.52(m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 393 ($M+1$)⁺

[0379] 実施例169: 5,6-ジメチル-3-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-[2,2']ビピリジン(化合物169)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、1H-ピラゾール-4-ホウ酸 ピナコールエステル(43mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70°Cで一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグ

ラフイーで精製することにより表題の化合物を10mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.07–7.13 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.59 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.48–8.51 (m, 1H), 8.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 394 ($M+1$)⁺

[0380] 実施例170: 3-(6,7-ジメチルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']
]ビピリジン(化合物170)

3,4-ジメチルアニリン (3.0g) を2-プロパール (70ml) に溶解し、70°Cで10分攪拌後、5-(メキシメチレン)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサネ-4,6-ジオン (5.1g) を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させて濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記で得られた粗結晶、ビフェニル (22.2g) にジフェニルエーテル (50ml) を加え、240°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加えて析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく次の反応に用いた。

[0381] 上記で得られた粗結晶に塩化チオニル (10ml)、少量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、還流下3時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロ-6,7-ジメチルキノリンを1.07g、収率31%で得た。

5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (40mg)、4-クロロ-6,7-ジメチルキノリン (115mg)、炭酸セシウム (196mg)、4-ジメチルアミノピリジン (73mg) にジメチルスルホキシド (2ml) を加え、130°Cで一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロ

マトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.83 (m, 2H), 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.53–8.58 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0382] 実施例171: 5,6-ジメチル-3-(7-チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物171)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チオフェン-3-ホウ酸(28mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70°Cで7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を18mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J=7.6, 4.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, $J=4.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=2.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.81–7.86 (m, 2H), 8.26 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.48–8.52 (m, 1H), 8.57 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 ($M+1$) $^+$

[0383] 実施例172: 3-(7-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物172)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チアナフテン-3

ーホウ酸(39mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を33mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.58–7.64 (m, 2H), 7.82 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J=7.8, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.92–7.97 (m, 1H), 8.02–8.09 (m, 1H), 8.30 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.51–8.55 (m, 1H), 8.62 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 460 ($M+1$)⁺

[0384] 実施例173: 3-(7-ベンゾフラン-2-イルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物173)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、ベンゾ[B]フラン-2-ホウ酸(36mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を26mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J=8.3, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H)

), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.84(ddd, J=7.8, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 8.41(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46–8.51(m, 1H), 8.54(d, J=1.4Hz, 1H), 8.59(d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):444(M+1)⁺

[0385] 実施例174: 5,6-ジメチル-3-(6-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物174)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を12mg、収率46%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.40(s, 3H), 2.67(s, 3H), 6.46(d, J=5.1Hz, 1H), 7.08(ddd, J=7.3, 4.6, 1.0Hz, 1H), 7.27–7.32(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.56(ddd, J=7.8, 7.8, 1.9Hz, 1H), 7.81(ddd, J=7.8, 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.85(d, J=7.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.1Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.44(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.47–8.51(m, 1H), 8.58(d, J=5.1Hz, 1H), 8.74–8.79(m, 1H), 8.96(d, J=2.0Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):405(M+1)⁺

[0386] 実施例175: 5,6-ジメチル-3-(6-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物175)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物2)(25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン(45mg)、酸化銅(II)(1mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホ

ルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を6mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48–8.53 (m, 1H), 8.60 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 9.48 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0387] 実施例176: 5,6-ジメチル-3-(7-ピリジン-2-イルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン(化合物176)

3-(7-ブromoキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(化合物14) (25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリジン(45mg)、酸化銅(II) (1mg) にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を18mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80–7.87 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=8$

. 8Hz, 1H), 8. 47–8. 51 (m, 1H), 8. 58 (d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 60 (d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 75–8. 80 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

[0388] 実施例177: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2、2']ビピリジン(化合物177)

3-(7-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ビピリジン(化合物14) (25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(7mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン(45mg)、酸化銅(II) (1mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を6mg、収率24%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2. 41 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 6. 46 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 08 (ddd, J=7. 6, 4. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 25–7. 29 (m, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 56 (ddd, J=7. 6, 7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 84 (d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 44–8. 51 (m, 2H), 8. 61 (d, J=2. 7Hz, 1H), 8. 63 (d, J=2. 4Hz, 1H), 8. 90 (d, J=4. 9Hz, 2H), 9. 16 (d, J=1. 4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 (M+Na)⁺

[0389] 実施例178–225

実施例178–225の化合物についても、上記のスキームに従って製造した。これら実施例により得られた化合物の化合物名および実際に得られた化合物の分子量の実測値は、後述する表Aに示したとおりであった。

このうちの典型例については以下に具体的な製造過程を示す。

[0390] 実施例178: 2-[6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イルオキシ]-エタノール(化合物178)

2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-オール(6. 61g)、7-ベンジルオキシ-4-ク

クロロ-6-メトキシ-キノリン(16.6g)、4-ジメチルアミノピリジン(10.9g)を1,2-ジクロロベンゼン(80ml)に懸濁し、140℃にて20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジンを6.00g、収率42%で得た。

3-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(4.36g)をトリフルオロ酢酸(40ml)に溶解し、メタンスルホン酸(3ml)を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-オールを3.55g、収率100%で得た。

- [0391] 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール(3.55g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(6.20g)、2-ブロモエタノール(5.61g)を加え、60℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を3.20g、収率81%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.33(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.10(m, 2H), 4.30(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.52(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.37(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.92(dd, $J=8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.93(s, 1H), 8.16(m, 3H), 8.49(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.16(dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)
 質量分析値(ESI-MS, m/z): 462($M+\text{Na}$) $^+$

- [0392] 実施例181: 2-[4-(6-エチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物181)

2-ブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に5-

エチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを214mg、収率37%で得た。

(5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(214mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.37g)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを161mg、収率76%で得た。

[0393] (5-エチル-フラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(160mg)をメタノール(3ml)に溶解し、28%アンモニア水(3ml)を加え、封管中160℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチル-[2, 2']ビピリジン-3-オールを104mg、収率65%で得た。

6-ベンジルオキシ-4-クロロ-キノリン(3.47g)、6-エチル-[2, 2']ビピリジン-3-オール(5.03g)をジメチルスルホキシド(25ml)に溶解し、炭酸セシウム(16.0g)を加えた後140℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた組成物をトリフルオロ酢酸(10ml)に溶解し、メタンスルホン酸(2ml)を加え、室温にて2時間攪拌したのち、80℃にて7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。精製した不溶物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより4-(6-エチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを2.57g、収率58%で得た。

[0394] 4-(6-エチル-[2, 2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(2.57g)をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、炭酸カリウム(9.08g)、2-ブromo

エタノール(7.0ml)を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、表題の化合物を1.29g、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 2.17 (m, 1H), 3.01 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.24 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=2.9, 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=1.9, 7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.45–8.48 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0395] 実施例188: 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(化合物188)

2-メチルフラン(4.92g)を無水エーテル(80ml)に溶解し、0℃にて1.58M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(31.6ml)を加え、3時間撹拌した。反応液を-78℃に冷却し、反応液に2-シアノピリミジン(5.78g)のエーテル溶液(80ml)を加え、-78℃にて更に4時間撹拌した。反応液に10%塩酸を加え、弱酸性にした後、室温にて30分間撹拌した。炭酸カリウムで中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(5-メチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを3.2g、収率34%で得た。

(5-メチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(3.2g)、メタノール(10ml)、28%アンモニア水溶液(20ml)を封管中に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを1.32g、収率50%で得た。

[0396] 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(790mg)、6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-

ピリジン-3-オール(660mg)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解し、炭酸セシウム(3.45g)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を438mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.76(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.46(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.48(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.58(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.66(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 397($M+\text{Na}$) $^+$

[0397] 実施例192: 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物192)

無水テトラヒドロフラン(100ml)にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウム ジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液(26.2ml)、水素化トリ-n-ブチルスズ(14.1ml)を順に加え、0℃で15分攪拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した2-クロロピリミジン(5.0g)を滴下して、室温までゆっくり昇温して一晩攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(8.6ml)を滴下した後、-78℃で30分攪拌し、テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4,5-ジメチルフルフラル(1.85g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノールを888mg、収率32%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノール(880mg)をクロロホルム(15ml)に溶解し、二酸化マンガンを(3.8g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の残渣、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(8ml)を封管中に入れ、160°Cで一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを305mg、収率35%で得た。

[0398] 6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン(1.00g)、6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(746mg)、4-ジメチルアミノピリジン(1.36g)をジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、炭酸セシウム(3.62g)を加えた後130°Cにて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリンを1.25g、収率77%で得た。

6-ベンジルオキシ-4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(1.25g)をトリフルオロ酢酸(7ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.7ml)を加え、70°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを990mg、収率100%で得た。

[0399] 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(990mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.35g)、2-ブロモエタノール(0.7ml)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加えた。有機層をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を789mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 2.19 (m, 1H), 3.05 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.22 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 6.56 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.05 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0400] 実施例200: 2-[4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物200)

2,3-ジメチルフラン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(20ml)に溶解し、0℃で1.6M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(10.9ml)を滴下して、還流下2.5時間撹拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(8ml)に溶解した2-シアノピリミジン(1.8g)を滴下し、室温で1晩撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを226mg、収率7%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(220mg)、メタノール(2ml)、28%アンモニア水溶液(2ml)を封管に入れ、160℃で1晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを129mg、収率59%で得た。

[0401] 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-キノリン(1.30g)、5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(1.46g)をジメチルスルホキシド(15ml)に溶解し、炭酸セシウム(4.71g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリンを1.52g、収率73%で得た。

6-ベンジルオキシ-4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(773mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて4時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを467mg、収率76%で得た。

[0402] 4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(439mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.89g)、2-ブロモエタノール(0.27ml)を加え、80℃にて5.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を159mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41(s, 3H), 2.69(s, 3H), 4.03(t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.23(t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.49(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.60(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.65(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 411 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0403] 実施例202: 2-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-

キノリン-6-イルオキシ]-エタノール(化合物202)

6-ベンジルオキシ-4-クロロ-キノリン(2.73g)、6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(949mg)、炭酸セシウム(4.96g)をジメチルスルホキシド(25ml)に懸濁し、130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリンを1.64g、収率77%で得た。

6-ベンジルオキシ-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(1.64g)をトリフルオロ酢酸(30ml)に溶解し、メタンスルホン酸(2.5ml)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを1.28g、収率99%で得た。

[0404] 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(1.10g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.85g)、ヨウ化-N,N,N,N-テトラブチルアンモニウム(124mg)、2-ブロモエタノール(1.47g)を加え、40℃にて20時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を745mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.74(s, 3H), 4.03(t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.21(t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.50(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.12(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.36(dd, $J=9.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.66(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 397($M+\text{Na}$) $^+$

[0405] 実施例205: 2-[4-(6-メチル-[2,2']ビピリジル-3-イルオキシ)-キノリン-6-

イルオキシ]ーエタノール(化合物205)

6-ヨード-2-ピコリン-5-オール(10.0g)をN、N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、臭化ベンジル(7.50g)と炭酸カリウム(17.6g)を加えて室温で6時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記の残渣とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.50g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、0.5M 2-ピリジルジシクロロミド/テトラヒドロフラン溶液(100ml)を加え、還流下で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。1規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記の残渣にトリフルオロ酢酸(40ml)、メタンスルホン酸(2ml)を加え、100℃にて終夜攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に飽和重曹水を加え中和し、濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後1規定塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、飽和重曹水を加えて中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄したのち硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサノール-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-メチル-[2,2']ビピリジル-3-オールを5.09g、収率64%(3ステップ)で得た。

[0406] 4-ベンジルオキシフェニルアミン 塩酸塩(1.18g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(1.03g)を2-プロパノール(15ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.78ml)を加え、70℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ビフェニル(4.34g)をジフェニルエーテル(12ml)に懸濁し、240℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次

の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(0.5ml)を加え、120℃にて3時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリンを147mg、収率10%(3ステップ)で得た。

- [0407] 6-メチル-[2,2']ビピリジル-3-オール(2.00g)、6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン(5.79g)、炭酸セシウム(7.00g)に無水ジメチルスルホキシド(25ml)を加え、130℃で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-6-メチル-[2,2']ビピリジンを3.38g、収率75%で得た。

3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-6-メチル-[2,2']ビピリジン(3.36g)にトリフルオロ酢酸(10ml)、メタンスルホン酸(0.5ml)を加え、還流下で6時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムを加えて析出した沈殿を濾取し、水、クロロホルムで洗浄して結晶を得た。濾液は分液し、クロロホルム層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後クロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製し、上記の結晶とあわせて4-(6-メチル-[2,2']ビピリジル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを2.42g、収率92%で得た。

- [0408] 4-(6-メチル-[2,2']ビピリジル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(2.42g)、炭酸カリウム(3.05g)、2-ブロモエタノール(2.76g)にN、N-ジメチルホルムアミド(40ml)を加え、60℃で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を1.19g、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.33 (bs, 1H), 2.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.23 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=7.6$, 4.9Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=2.7$, 9.3Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.57–7.65 (m, 2H), 7.80 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.52 (m, $J=4.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 ($M+1$)⁺

[0409] 実施例206: 酢酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチルエステル (化合物206)

2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール (化合物192) (210mg) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.75ml)、無水酢酸 (0.15ml) を氷冷下に加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を202mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.31 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 4.49 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.96 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453 ($M+\text{Na}$)⁺

[0410] 実施例209: 4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン (化合物209)

4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (1.03g) をN、N-ジメチルホルムアミド (15ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.60g)、2-ブromo-1-クロロエタン (1.5ml) を加え、65℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-(2-クロロエトキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリンの粗生成物(741mg)を得た。

上記で得られた粗生成物の一部(103mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、炭酸カリウム(240mg)、モルホリン(0.2ml)を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率12%(2ステップ)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.60-2.62(m, 4H), 2.76(s, 3H), 2.87(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.75(m, 4H), 4.24(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.50(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.13(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.94(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.67(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 466 ($M+\text{Na}$) $^+$

[0411] 参考例

以下に、本発明による化合物と構造上近似しているキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体(すなわち、化合物r1-r469)の合成スキームと合成例を示す。

なお下記においては、下記各スキームの内の代表的な合成例を示すが、各スキームにおける他の化合物は、各スキームの手順および各スキーム中の代表的な合成例の記載に従うことによって、当業者であれば容易に製造することができよう。

[0412] 以下において、参考製造例1はスキームr3中の中間体r1の製造例を示すものであり、参考製造例2はスキームr4中の中間体r2の製造例を示すものである。また、参考製造例3および4はスキームr5中の中間体r3およびr4の製造例を示すものである。

[0413] 参考製造例1: 2-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルベンズアルデヒド(中間体r1)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(113mg)、2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデ

ヒド(344mg)、および4-ジメチルアミノピリジン(313mg)を、*o*-ジクロロベンゼン(5 ml)に懸濁させ、160℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルムを加えた。この有機層を、1*N*-水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を157mg(収率96%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.46(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.44(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.83(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.51(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 10.28(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 324($M+1$) $^+$

[0414] 参考製造例2: 2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシベンゾエ酸(中間体r2)

2-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシベンゾエ酸エチル(143 mg)、および水酸化リチウム(78mg)を、エタノール(10ml)と水(1ml)の混合溶媒に懸濁して、室温にて一晩攪拌した。次いでこれを減圧下において溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、12規定塩酸で中和した。その後、クロロホルムで抽出した。このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてその溶媒を留去することにより、表題の化合物を140mg(収率100%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3-d_1 , 400MHz): δ 3.73(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.44(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.91-7.19(m, 3H), 7.34(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.60(s, 1H), 8.10(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 13.26(brs, 1H),

質量分析値(ESI-MS, m/z): 356(M^++1)

[0415] 参考製造例3: 「2-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル」エタノン(中間体r3)

7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン(3.00mg)、5-メトキシ-2-アセ

トフェノン(6.7g)、および4-ジメチルアミノピリジン(4.9g)を、*o*-ジクロロベンゼン(30ml)に懸濁し、180℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これをクロロホルムで抽出した。得られたクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2.53g(収率59%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400MHz): δ 2.42(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.26(s, 2H), 6.28(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 7.23-7.51(m, 9H), 8.39(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 430($M^+ + 1$)

[0416] 参考製造例4: 「2-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル」エタノン(中間体r4)

[2-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル]エタノン(中間体r3)(2.52g)を、メタンスルホン酸(3.0ml)とトリフルオロ酢酸(50ml)との混合溶液に懸濁し、70℃にて0.5時間攪拌した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、これを炭酸水素ナトリウム粉末を用いて中和した。その後、クロロホルムで抽出した。次いで、このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を1.23g(収率62%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 2.50(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.35(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.61(s, 1H), 8.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 10.24(brs, 1H),

質量分析値(ESI-MS, m/z): 338($M^+ - 1$)

[0417] 参考例の化合物の製造

下記のようにして本発明に従う化合物またはそれと近似する化合物を製造した。

なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表の通りであった。

[0418] 表r-1:

<u>スキーム</u>	<u>化合物</u>
r2	: r1～r5、r12、r13、r15～r17、r19、r22、 r24、r26～r42、r57、r62～r72、r74、r75、 r77、r78、r161、r162、およびr425
r3	: r9～r11、r18、r43～56、r58～61、r73、 r166、r172、r181、r188～r192、r293、 r306～r311、およびr418～r420
r4	: r79～r114
r5	: r118～r160、r312～r409、およびr440～r469
r6	: r163
r7	: r7、およびr8
r8	: r6
r9	: r14
r10	: r20、およびr21
r11	: r23
r12	: r76、r165、r173、r174、およびr182～r187
r13	: r115～r117、r202、r203、r205、r206、 r208～r210、r214、r215、r217～r221、 <u>r275、およびr276</u>

[0419] 表r-2:

<u>スキーム</u>	<u>化合物</u>
r14	: r164、r167～r171、r294～r296、r298、 およびr302
r15	: r175～r180
r16	: r200、およびr201
r17	: r204、r222、およびr280
r18	: r207

r19 : r211、r212、r216、r223～r255、r259、
r261～r267、r291、r434、およびr438

r20 : r213

r21 : r256～r258

r22 : r277

r23 : r278、およびr279

r24 : r281、r282、r284、およびr287～r289

r25 : r283、r285、r286、r290、r292、r421～
r424、r426～r428、r436、およびr439

r26 : r297

r27 : r299

r28 : r300

r29 : r301、r303、およびr304

r30 : r305

r31 : r410～r414

r32 : r415～r417

r33 : r193～r199

r34 : r260、r268～r274、r429～r433、r435、
およびr437

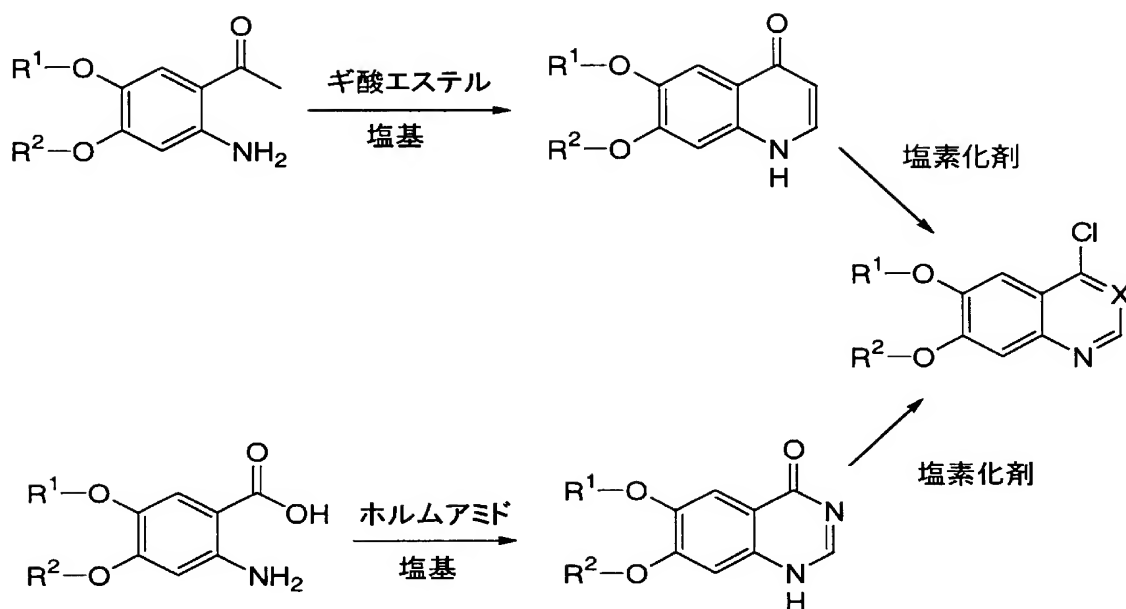
[0420] 製造スキーム

本発明による化合物に関連するある群の化合物は、それぞれ下記のスキームr1～r34に従って製造することができる。

なお、以下の参考例の製造スキームr1～r34の説明において、R1、R2等の置換基の記号を使用するが、これらは、本明細書の参考例以外の記載における定義にかかわらず、この参考例中においては、参考例中の定義されたものを意味する。

[0421] スキームr1:

[化39]



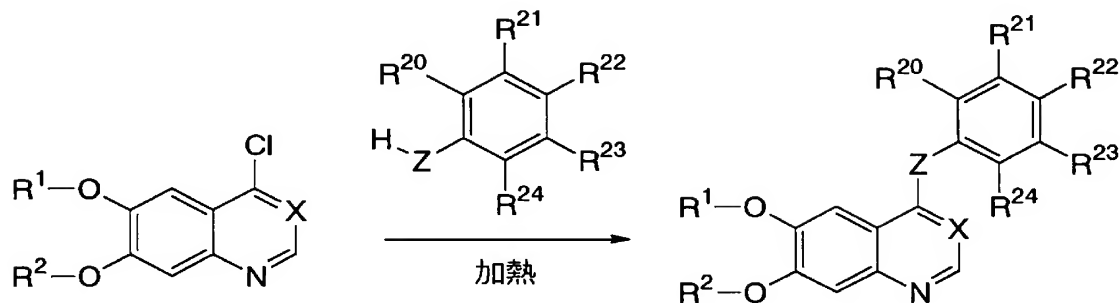
[上記スキーム中、Xは、CHまたはNを表し、

R^1 および R^2 は、独立して、 $-OR^{aX}$ (X基を表してもよい。ここで、 R^{aX} は、水素原子、または $-(CH_2)_m-$ R^{aX} を表す {ここで R^{aX} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の3〜6員の炭素環式基もしくは複素環式基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または $-NR^{bX}R^{cX}$ を表し、このとき R^b および R^c は、同一または異なっているてもよく、水素原子、またはC1-6アルキル基(このC1-6アルキル基は、水酸基、酸素原子、アミノ基、窒素原子もしくはC1-4アルキル基により置換されていてもよい)を表し、 R^{bX} と R^{cX} とは、それらが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、mは1〜6の整数を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分 $-(CH_2)_m-$ は、水酸基、酸素原子、 $-OR^{dX}$ 基(ここで R^{dX} はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す)、または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されてい

もよいC1-4アルキル基により置換されていてもよい}】。

[0422] スキーム2:

[化40]

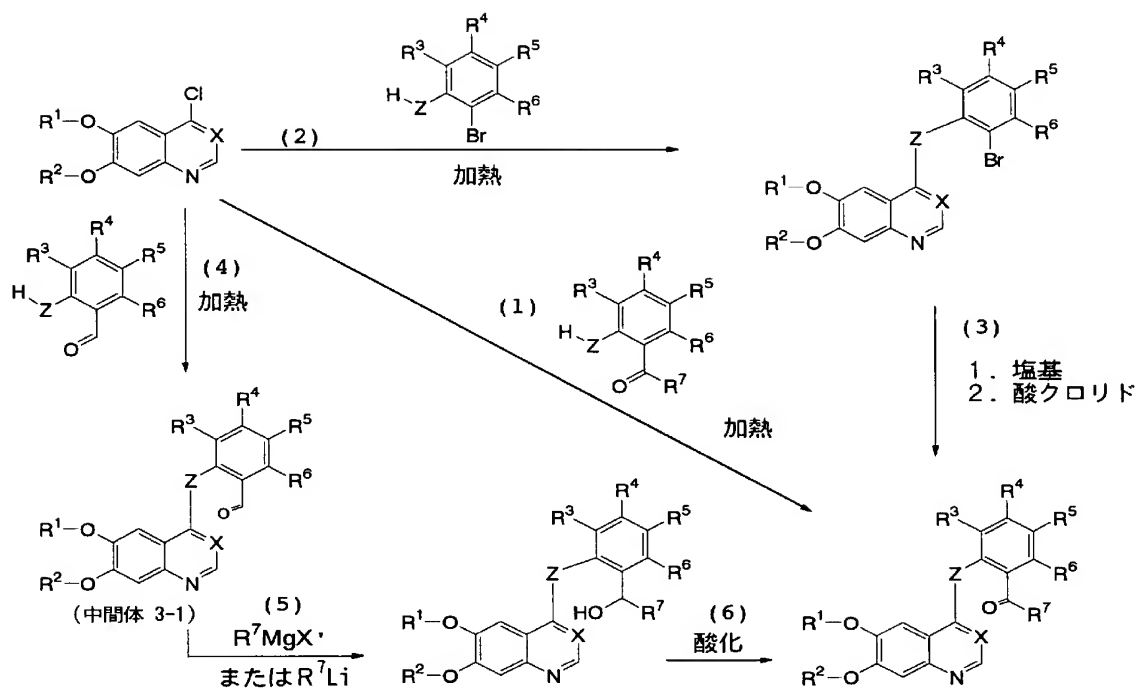


[上記スキーム中、Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、 $R^{20}-R^{24}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-10アルキル基、C1-8アルコキシ基、C2-6アルケニル基、フェニルカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、 R^{20} と R^{21} 、または、 R^{23} と R^{24} とは、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である]。

[0423] 目的とする4-フェノキシキノリン誘導体、4-アニリノキノリン誘導体、または相当するキナゾリン誘導体は、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120-180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体を作用させることによって合成することができる。なお上記スキームr1において塩素化剤としては塩化ホスホリルが挙げられる。

[0424] スキーム3:

[化41]



[上記スキーム中、X' はハロゲン原子を表し、

R^3-R^6 は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-10アルコキシ基、C2-6アルケニルカルボニルオキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C1-4アルキルチオ基、またはフェニル基を表し、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

R^7 は、水素原子、C1-8アルキル基、C2-6アルケニル基、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、基- $O-R^8$ 、または基- $N(-R^9)R^{10}$ を表し(ここで R^8 、 R^9 および R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、C1-10アルキル基、C2-8アルケニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員炭素環式基等を表す)、

他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である]。

[0425] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の3通りの経路(i)〜(iii)のいずれかにより合成することができる。

(i) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下

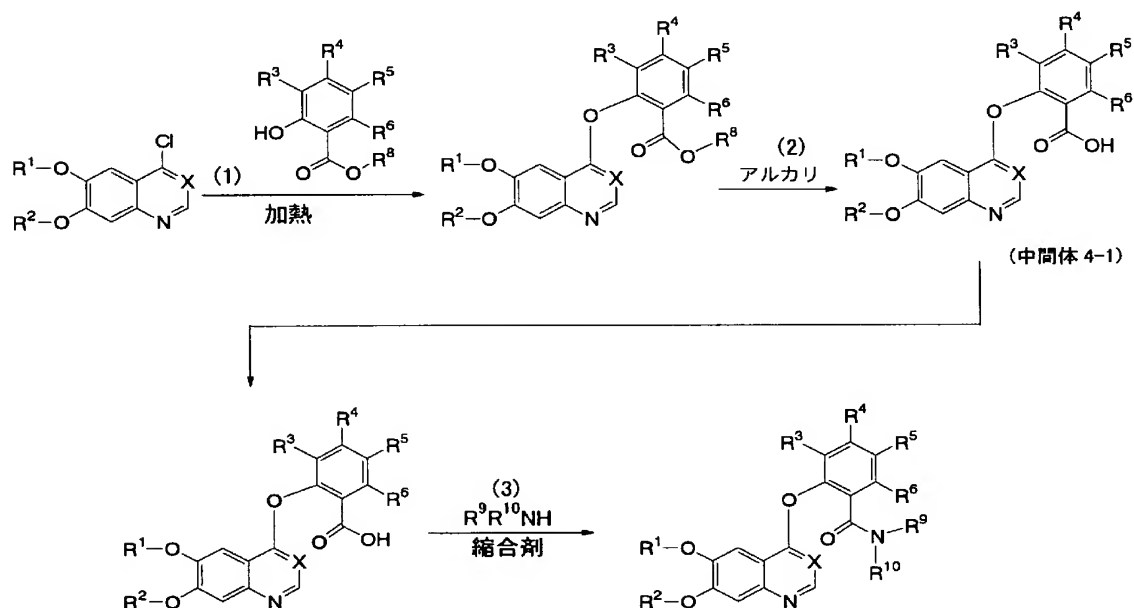
、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させることにより、目的とする化合物を合成することができる(上記工程(1))。

(ii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトブロモフェノール誘導体または相当するオルトブロモアニリン誘導体と反応させ(上記工程(2))、次いで、金属塩基(例えばn-ブチルリチウム)を用いてブロム部位を極性転換し、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

(iii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体と反応させる(上記工程(4))。次いで、そこにアルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)を反応させて(上記工程(5))、生成したアルコールを酸化する(上記工程(6))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0426] スキーム4r4:

[化42]

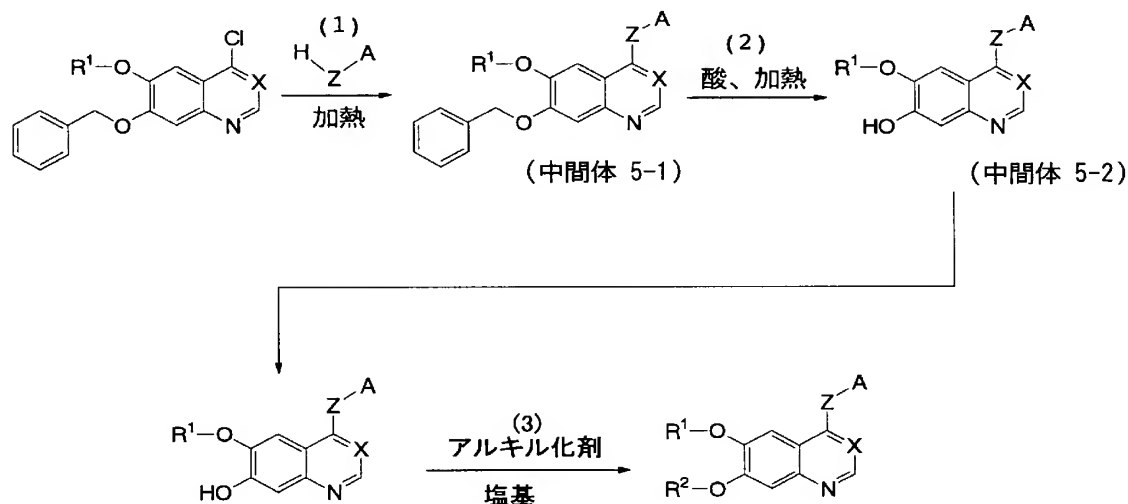


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0427] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、オルトヒドロキシ安息香酸エステル誘導体または相当するオルトアミノ安息香酸エステル誘導体を作用させ、エステル型の目的化合物を製造することができる(上記工程(1))。次いで、該エステル型の化合物をアルカリを用いて加水分解し(上記工程(2))、縮合剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)を用いてアミンと反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0428] スキームr5:

[化43]



[上記スキーム中、Aは、本明細書の参考例以外の箇所において使用されるものと同義であり、

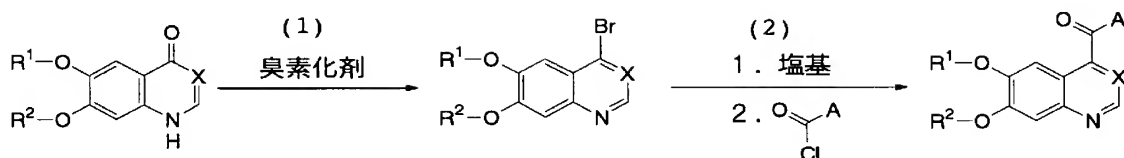
他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0429] 用意した7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、フェノール誘導体あるいは相当するアニリン誘導体を作用させる(上記工程(1))。次いで、この得られた中間体5-1に、酸を用いてベンジル基を脱保護して(上記工程(2))、得られた中間体5-2を塩基存在下アルキル化剤(例えば1-ブロモ-2-クロロエタン)と反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合

物を合成することができる。

[0430] スキームr6:

[化44]

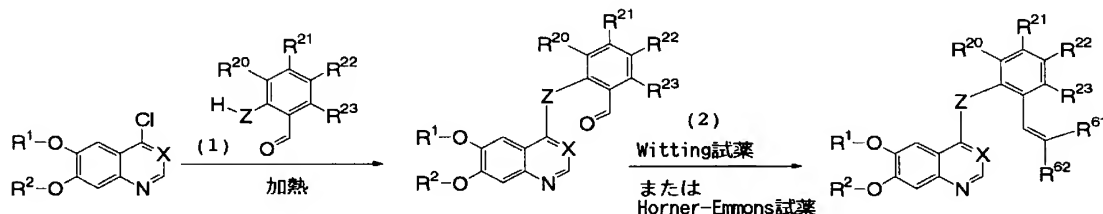


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0431] 用意した4-キノロン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、臭素化剤(例えば臭化ホスホリル)を作用させる(上記工程(1))。次いで、金属塩基(例えばn-ブチルリチウム)を用いてブロム部位を極性転換して、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

[0432] スキームr7:

[化45]

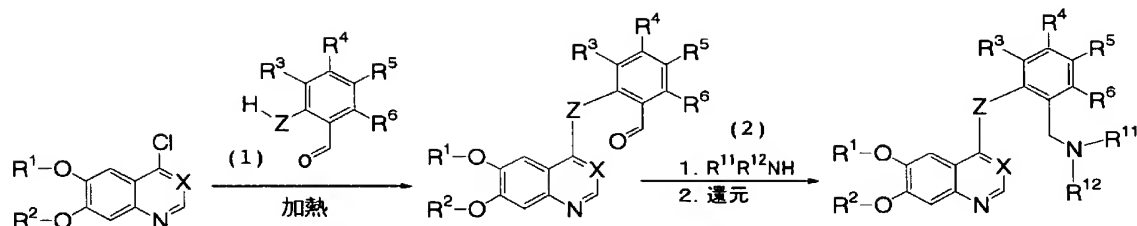


[上記スキーム中、R⁶¹およびR⁶²は、同一または異なってもよく、水素原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、またはフェニル基を表し、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0433] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中、例えば120-180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(1))、次いで、Witting試薬またはHorner-Emmons試薬(これら試薬の例としては例えばリンイリドが挙げられる)と反応させる(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0434] スキームr8:

[化46]

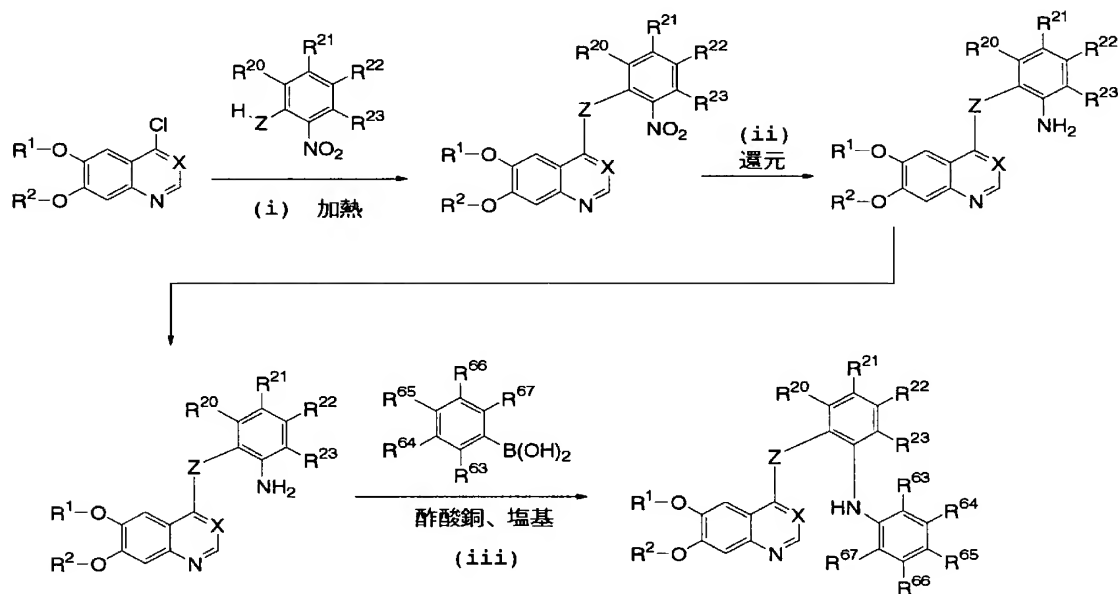


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0435] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中、例えば120〜180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作用させて(上記工程(1))、次いで、アミン($R^{11}R^{12}NH$)と反応させ、イミン形成後に還元する(上記工程(2))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0436] スキームr9:

[化47]



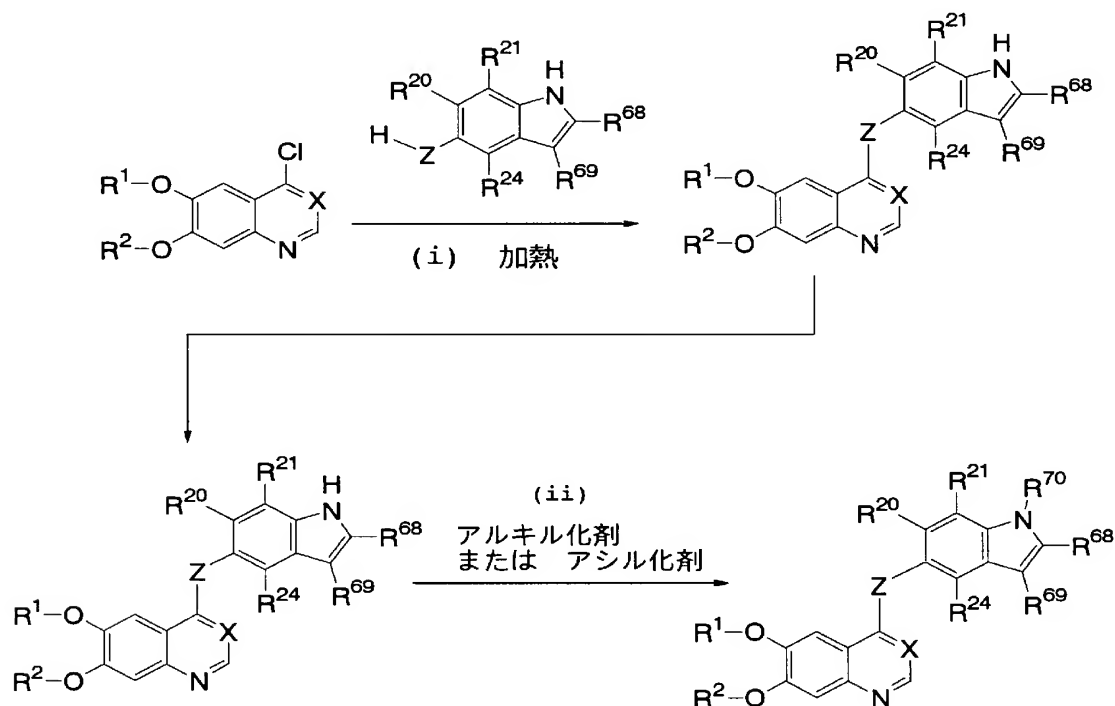
[上記スキーム中、 $R^{63} \sim R^{67}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0437] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例

例えば α -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、オルトニトロフェノール誘導体または相当するオルトニトロアニリン誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いで、ニトロ基を還元し(上記工程(ii))、フェニルボロン酸誘導体と反応させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0438] スキームr10:

[化48]

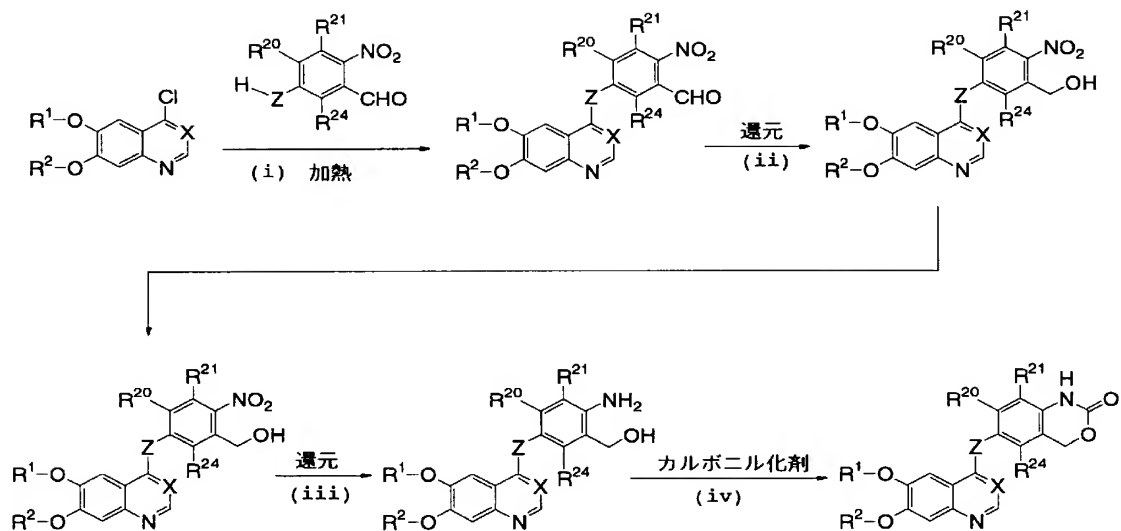


[上記スキーム中、 $R^{68} \sim R^{70}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-2} アルキルカルボニル、 C_{1-2} アルコキシカルボニル基または C_{1-4} アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0439] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば α -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、5-ヒドロキシインドール誘導体または相当する5-アミノインドール誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いでそのアミノ基を、アルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤(例えば塩化アセチル)を用いてアシル化することにより(上記工程(ii))、目的とする化合物を合成することができる。

[0440] スキームr11:

[化49]

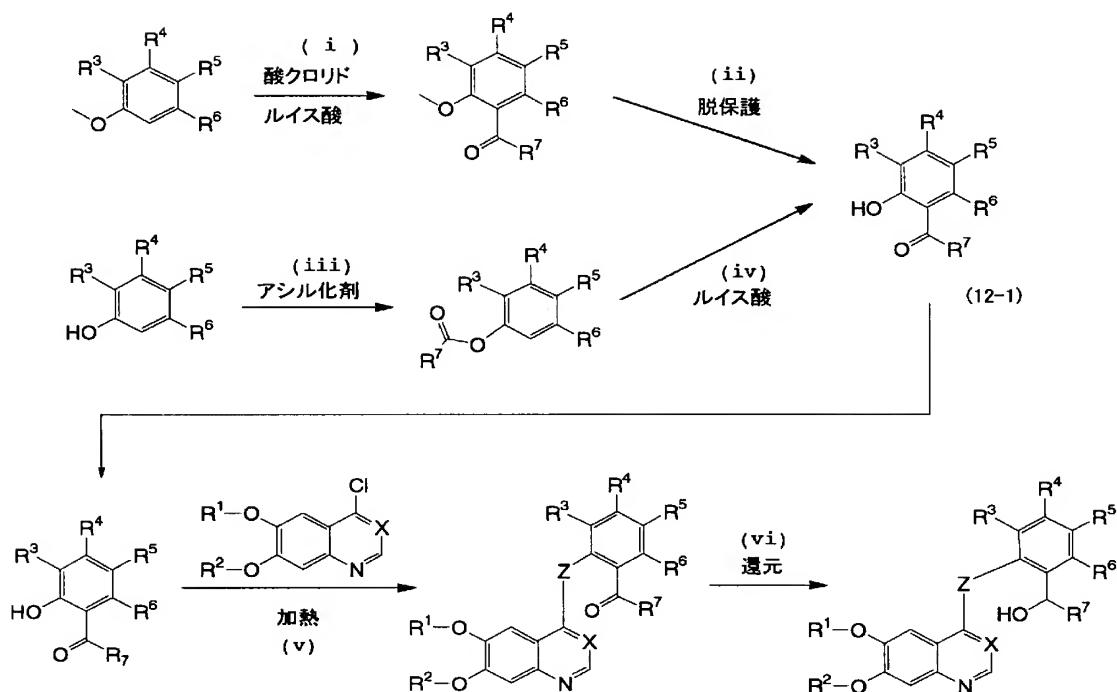


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0441] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、3-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒド誘導体または相当する5-アミノ-2-ニトロベンズアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いでそのホルミル基を還元する(上記工程(ii))。次に、得られた化合物のニトロ基を還元して(上記工程(iii))、そこにカルボニル化剤(例えばトリホスゲン)を作用させる(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

[0442] スキームr12:

[化50]



[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0443] アニソール誘導体を、ルイス酸存在下酸クロリドと作用させ(上記工程(i))、そのメキシ基を脱保護することによって(上記工程(ii))、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

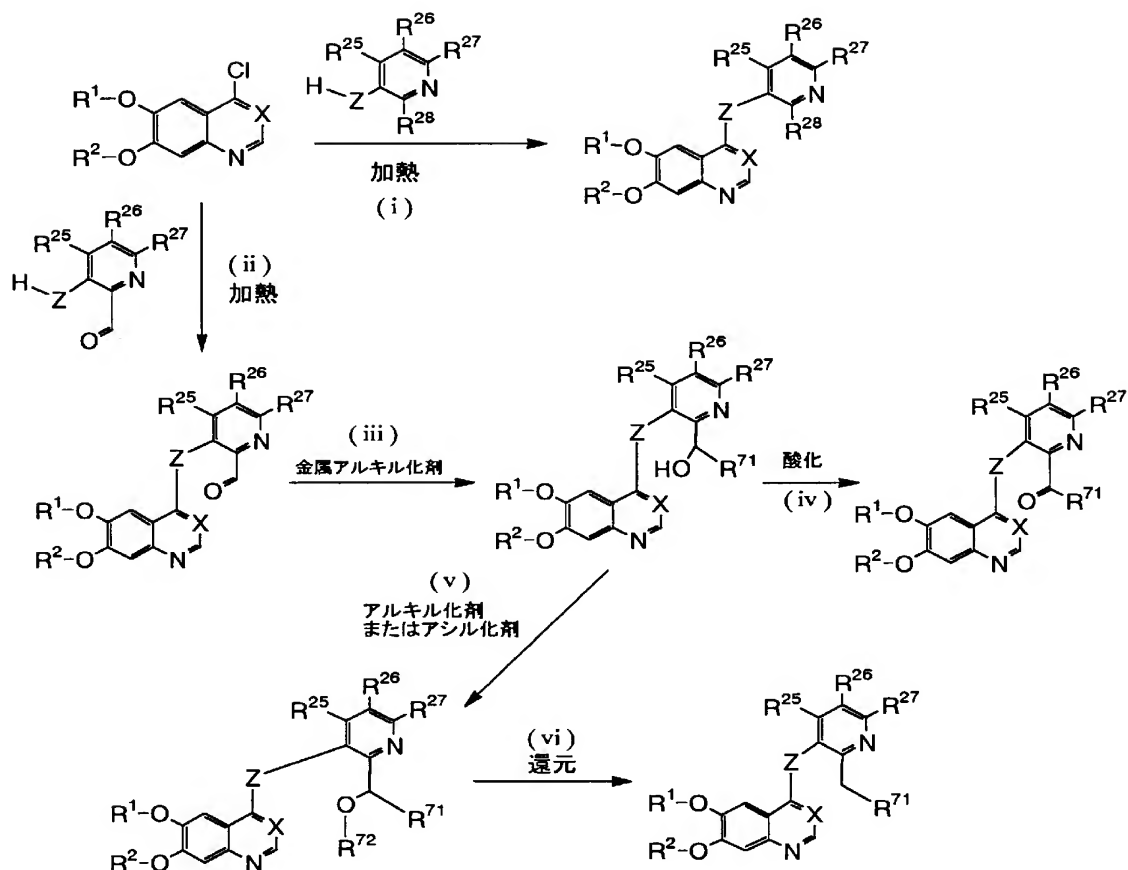
あるいは、フェノール誘導体を、アシル化剤(例えば塩化アセチル、無水酢酸)を用いてアシル化し(上記工程(iii))、次いでこれをルイス酸(例えばスカンジウムトリフルオロメタンスルホネート)を作用させることによって(上記工程(iv))、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

次いで、この式(12-1)の化合物を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させることにより(上記工程(v))、目的とする化合物(例えば化合物r76等)を合成することができる。

さらに得られた化合物のアシル基を還元することによって(上記工程(vi))、目的とする化合物(例えば化合物r165)を合成することもできる。

[0444] スキームr13:

[化51]



[上記スキーム中、 R^{25} ～ R^{27} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-8アルコキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C1-4アルキルチオ基、またはフェニルカルボニル基を表し、 R^{25} と R^{26} 、および R^{26} と R^{27} はそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

R^{28} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1-6アルキル基、C1-8アルコキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、飽和もしくは不飽和の3-8員の炭素環式基オキシ基、飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基カルボニル基または複素環式基カルボニル基、または、飽和または不飽和の3-8員の炭素環式基または複素環式基を表し、

R^{71} は、メチル、エチル、フェニル、または2-ピリジルを表し、

R^{72} は、水素原子、またはメチルカルボニルを表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0445] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば o -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(i))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

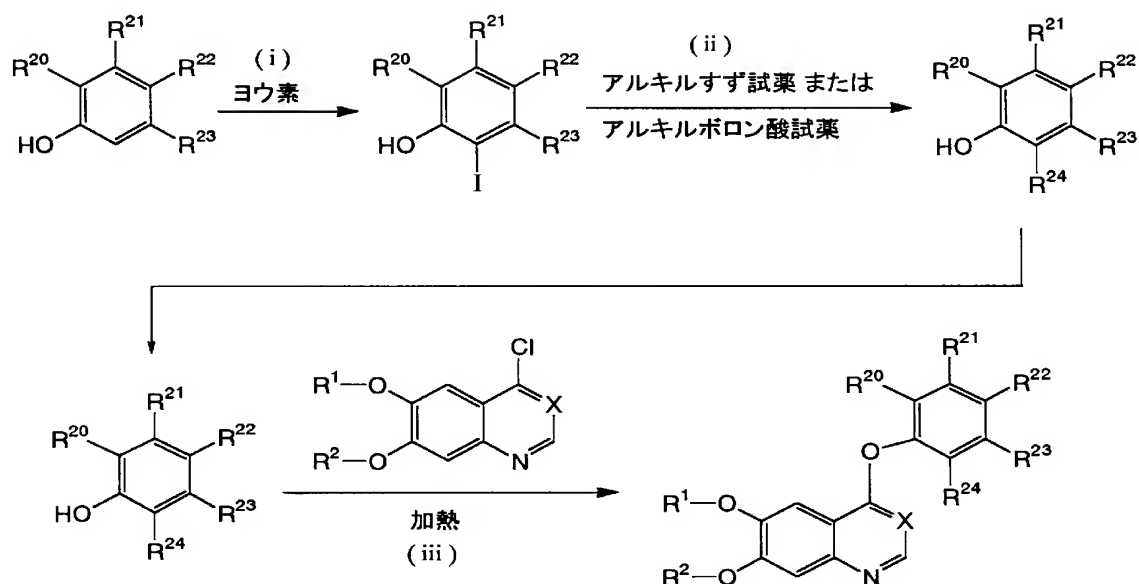
あるいは、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば o -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボアルデヒド誘導体または相当する3-アミノ-2-ピリジンカルボアルデヒド誘導体を作用させ(上記工程(ii))、次いでアルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)を反応させる(上記工程(iii))。

次に、得られたアルコール性化合物を酸化(例えば酸化剤として二酸化マンガンを用いる)する(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物(例えば化合物r117)を合成することができる。

あるいは、得られたアルコール性化合物の水酸基を、アルキル化剤(例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル)を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤(例えば塩化アセチル、無水酢酸)を用いてアシル化することにより(上記工程(v))、別の目的とする化合物(例えば化合物r218等)を合成することができる。さらに、この化合物を還元(例えば還元剤として水素ガス/水酸化パラジウムを用いる)することにより(上記工程(vi))、さらに別の目的とする化合物(例えば化合物r214等)を合成することができる。

[0446] スキームr14:

[化52]

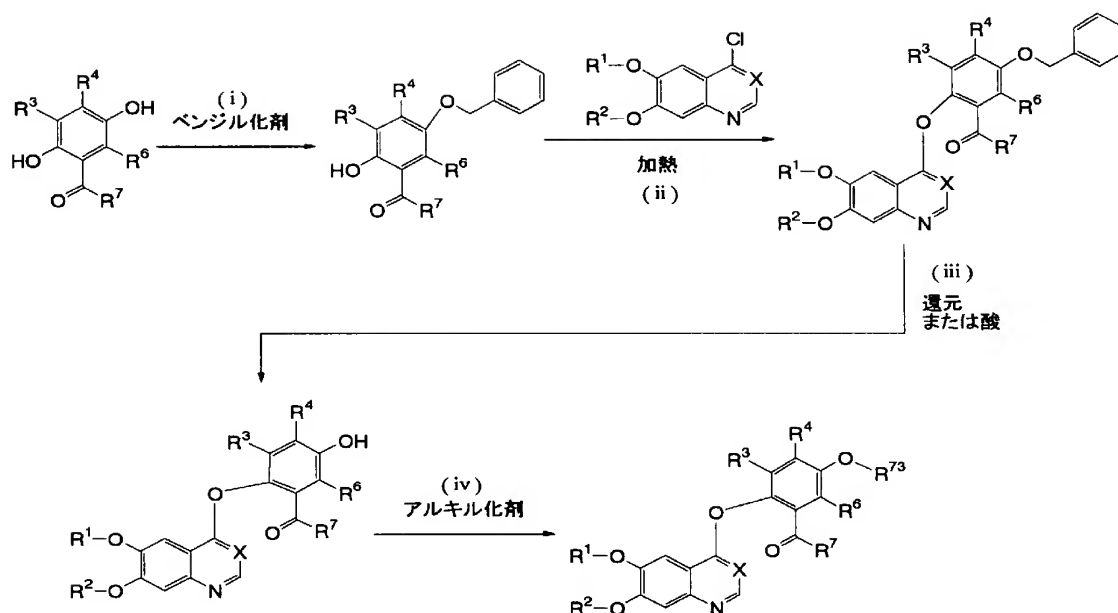


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0447] フェノール誘導体をヨウ素と作用させ(上記工程(i))、次いでそのアリルヨウ素を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリ-n-ブチルー(2-ピリジル)ーースズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(ii))。これにより得られたフェノール誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0448] スキームr15:

[化53]



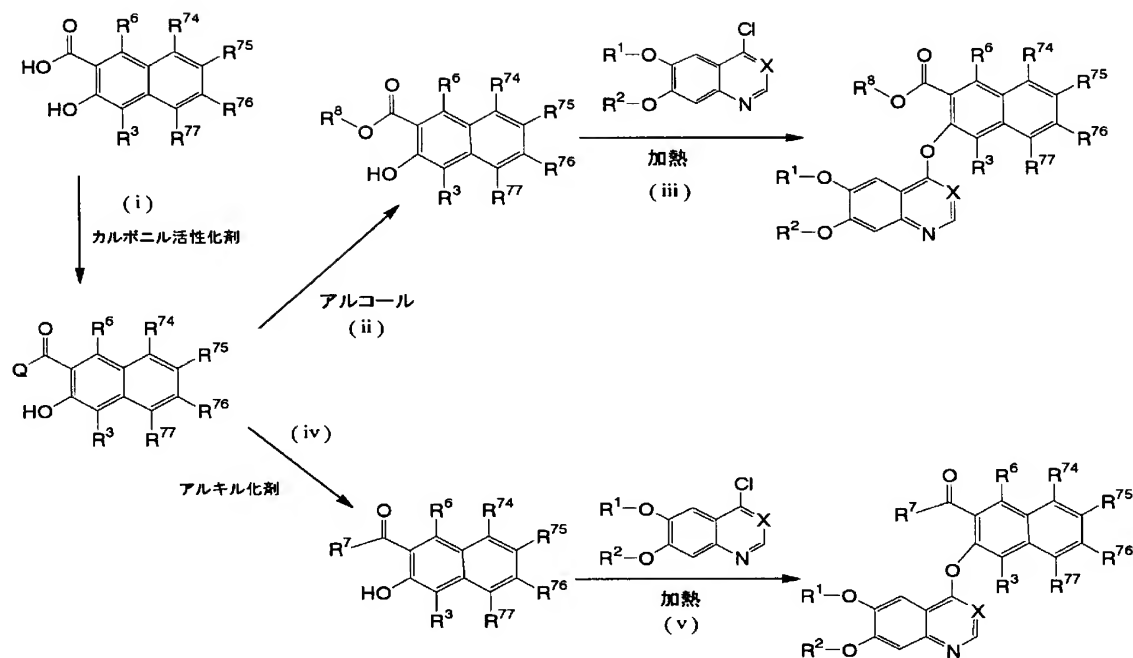
[上記スキーム中、 R^{73} は、水素原子、または、フェニル基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0449] 2、5-ジヒドロキシフェニルケトン誘導体を、ベンジル化剤(例えばベンジルブロミド)と作用させ(上記工程(i))、得られたモノフェノール誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、反応させる(上記工程(ii))。次いで、得られた化合物のベンジル基を適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)または還元により脱保護する(上記工程(iii))。得られた化合物のフェノール性水酸基をアルキル化剤(例えばヨウ化エチル)を用いてアルキル化する(上記工程(iv))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0450] スキームr16:

[化54]



[上記スキーム中、 $R^{74} \sim R^{77}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または、 C_{1-4} アルキル基を表し、Qは例えば塩素；N, O—ジメチルヒドロキシアミンを表し、それ以外の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0451] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

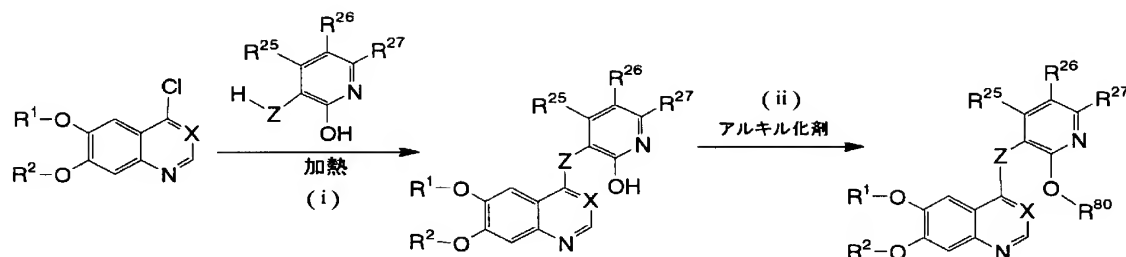
(I) ヒドロキシナフタレンカルボン酸誘導体を、適当なカルボニル活性化剤（例えば塩化チオニル）と作用させ（上記工程(i)）、得られた活性型カルボン酸誘導体をアルコールと反応させる（上記工程(ii)）ことによってエステル誘導体を得る。次いでこのエステル誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、反応させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

(II) 上記工程(i)により得られた活性型カルボン酸誘導体を、アルキル化剤（例えば臭化メチルマグネシウム）と反応させる（上記工程(iv)）ことによってケトン誘導体を得る。次いでこのケトン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において

、例えば120～180℃下、反応させる(上記工程(v))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0452] スキームr17:

[化55]

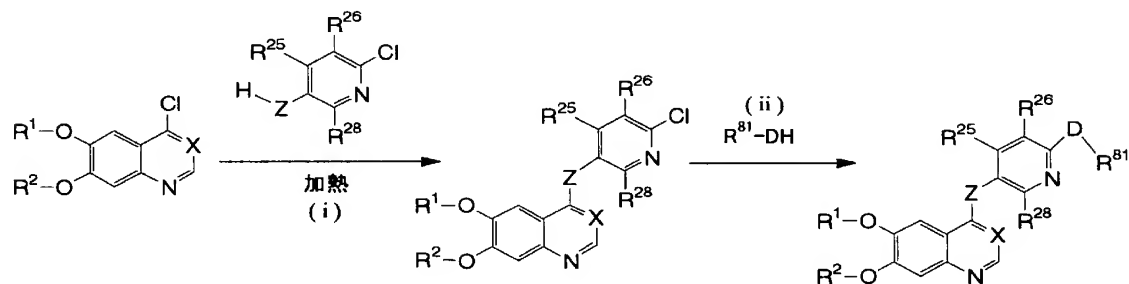


[上記スキーム中、R⁸⁰は、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0453] 2-ヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させ(上記工程(i))、得られた化合物を、アルキル化剤(例えばヨウ化エチル)を用いてアルキル化する(上記工程(ii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0454] スキームr18:

[化56]



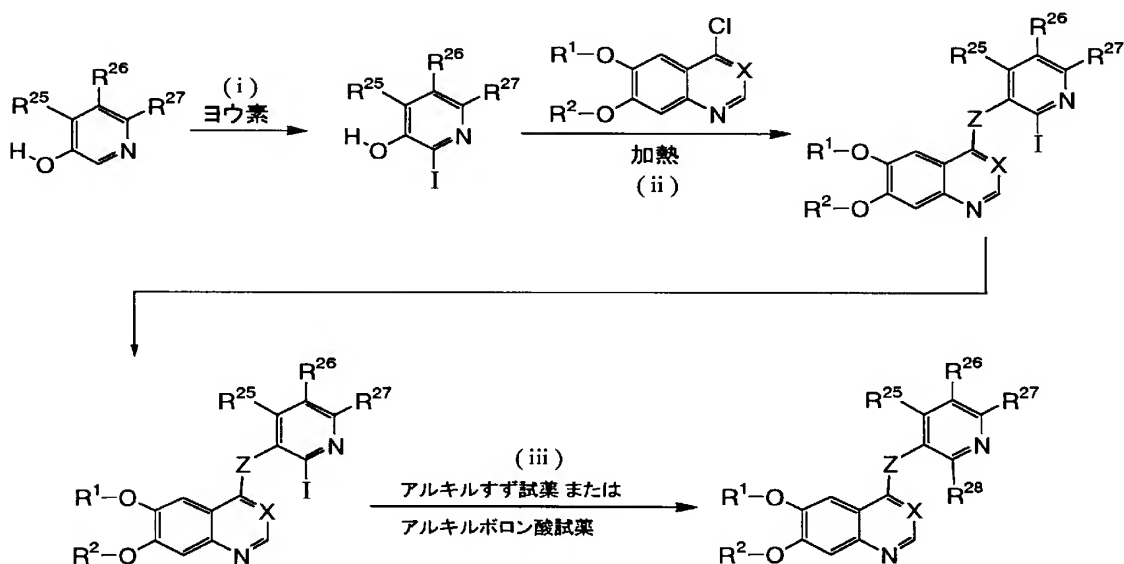
[上記スキーム中、R⁸¹は、水素原子、C₁₋₄アルキル基を表し、Dは、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0455] 2-クロロピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導

体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させ（上記工程(i)）、得られた化合物を求核試薬（例えばメタノール）と作用させる（上記工程(ii)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0456] スキームr19:

[化57]

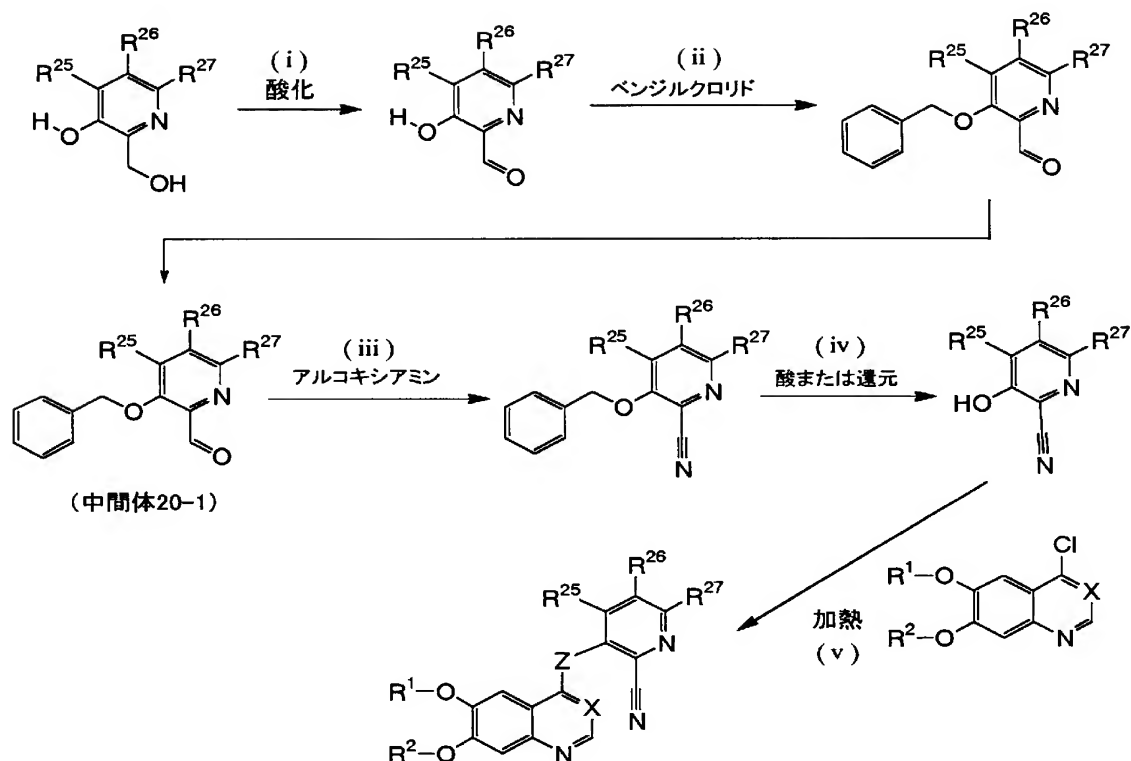


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0457] 3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒（例えばメタノール）中、ヨウ素と作用させ（上記工程(i)）、得られた2-ヨードピリジン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる（上記工程(ii)）。次いで、得られた化合物を適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ- n -ブチル-（2-ピリジル）-スズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0458] スキームr20:

[化58]

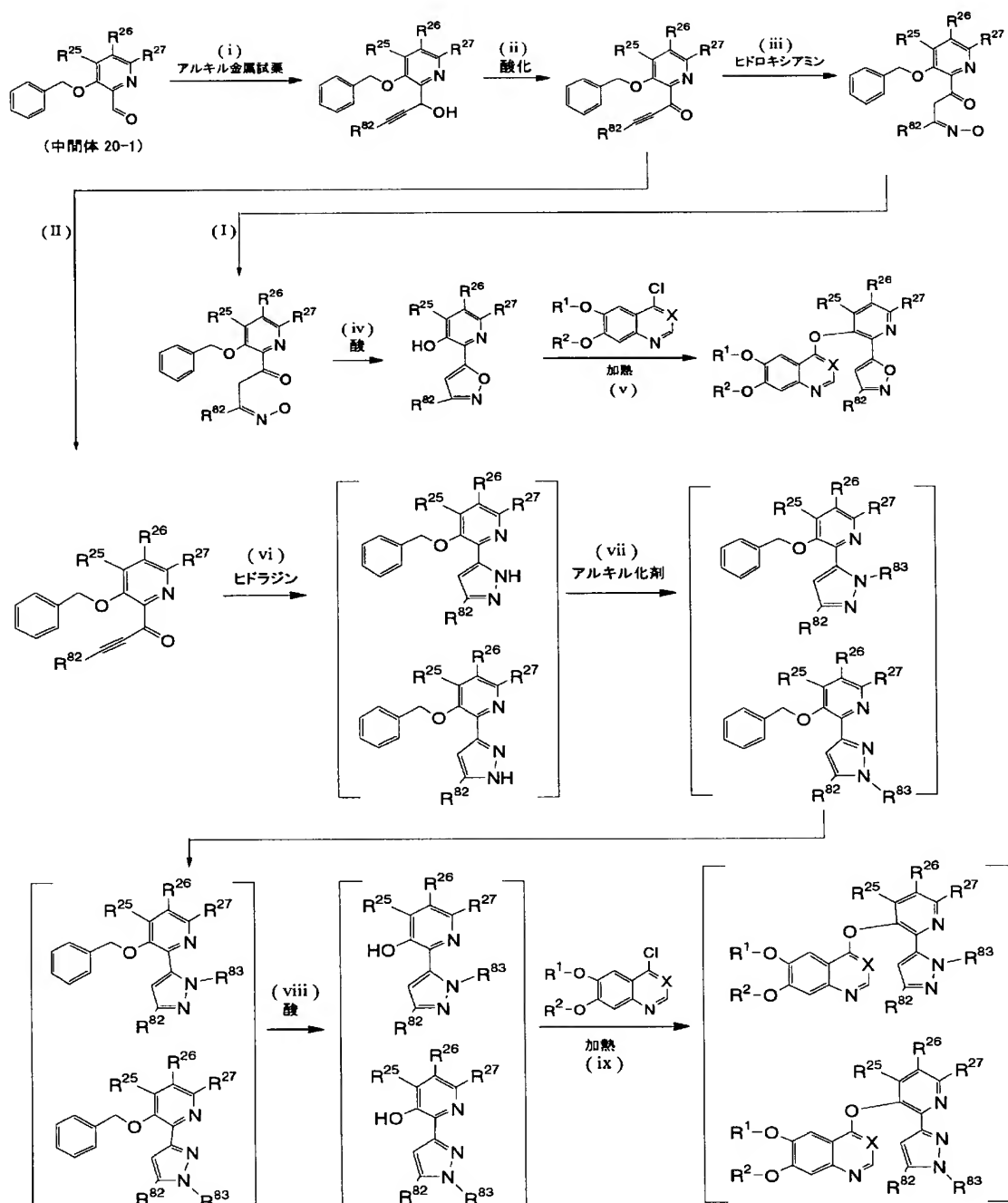


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0459] 上記出発原料を、適当な酸化剤(例えば二酸化マンガ)と作用させ(上記工程(i))、次いで、得られた化合物に残ったヒドロキシ基を、適当なベンジル化剤(例えば塩化ベンジル)と作用させる(上記工程(ii))ことによって、中間体20-1を得ることができる。次に、中間体20-1をアルコキシアミンと作用させる(上記工程(iii))ことにより、対応するシアノピリジン誘導体を得ることができる。得られたシアノピリジン誘導体を、適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)、または適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて脱保護する(上記工程(iv))。得られたヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(v))ことにより目的とする化合物を得ることができる。

[0460] スキームr21:

[化59]



[上記スキーム中、 R^{82} および R^{83} は、水酸基；シアノ基；ハロゲン原子；C1-4アルコキシ基；フェニルオキシ基；C1-4アルキルカルボニル基；C1-4アルキル基もしくはC1-4アルキルカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基；C1-4アルキル基により置換されていてもよいアミノカルボニル基；または水酸基もしくは、ハロゲン原子により置換されていてもよいC1-4アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

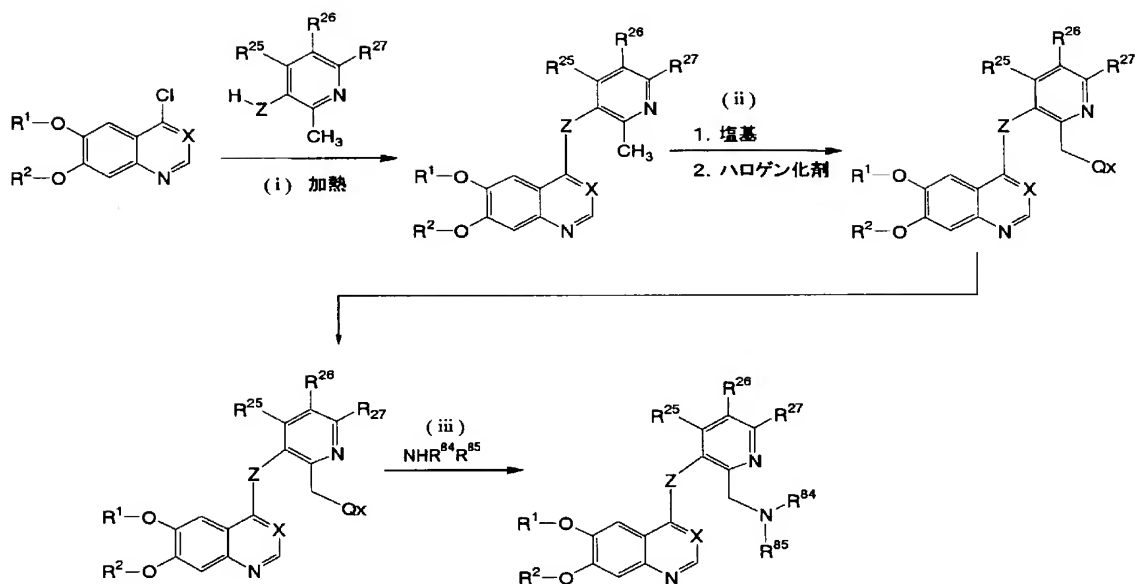
[0461] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

(I) スキームr20に従って得られた中間体20-1を、アルキン金属試薬(例えば1-プロピニルマグネシウムブロミド)と作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤(例えばベンジル基)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドロキシアミンと作用させ(上記工程(iii))、得られた化合物に適当な酸(例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸)を作用させる(上記工程(iv))ことによって、3-ヒドロキシ-2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を得ることができる。得られた3-ヒドロキシ-2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120-180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0462] (II) スキームr20に従って得られた中間体20-1を、アルキン金属試薬(例えば1-プロピニルマグネシウムブロミド)と作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤(例えばベンジル基)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドラジンと作用させ(上記工程(vi))、得られた化合物にアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を作用させる(上記工程(vii))ことによって、N-アルキルピラゾール誘導体を得ることができる。得られたN-アルキルピラゾール誘導体に適当な酸(例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸)を作用させて(上記工程(viii))、3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3-ヒドロキシピリジン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120-180℃下、作用させる(上記工程(ix))ことにより目的とする化合物を得ることができる。

[0463] スキームr22:

[化60]

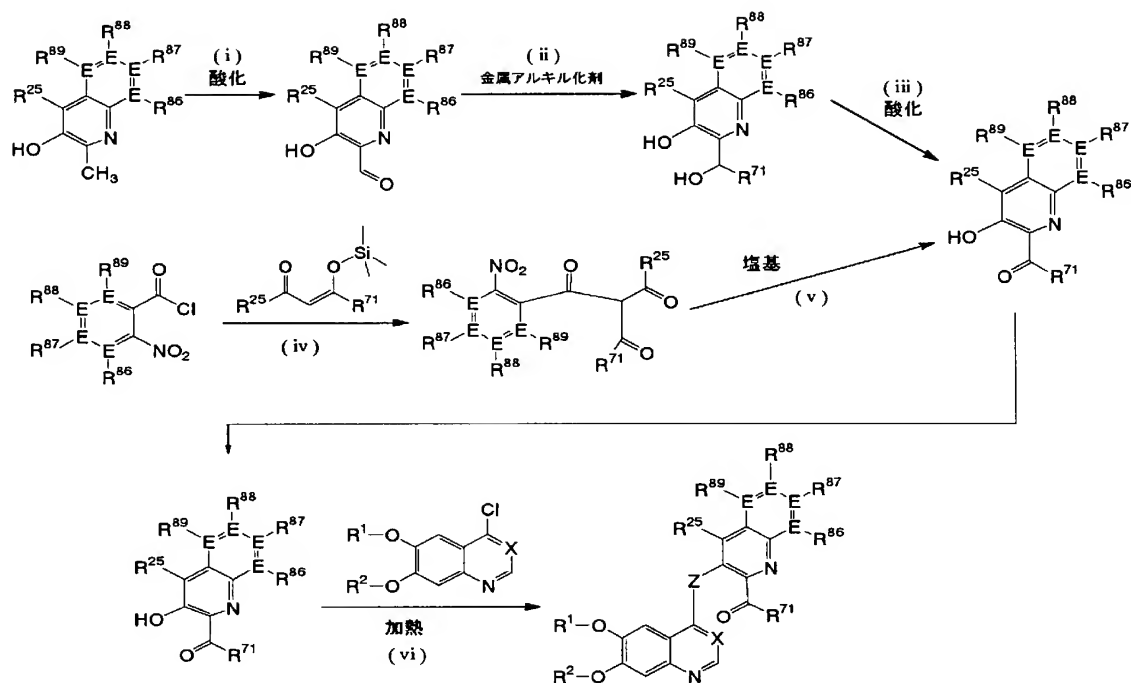


[上記スキーム中、Qxは、ハロゲン原子、好ましくは塩素原子または臭素原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0464] 3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(i))ことによって、キノリン誘導体を得ることができる。得られた化合物に対して、適当な塩基(例えばリチウムジイソプロピルアミド)を用いてカルバニオンを発生させ、生成したカルバニオンをハロゲン化剤(例えばN-ブロモスクシイミド)と作用させ(上記工程(ii))、次いでアミンと作用させる(上記工程(iii))ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

[0465] スキームr23:

[化61]



[上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、

$R^{86} \sim R^{89}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-4} アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0466] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

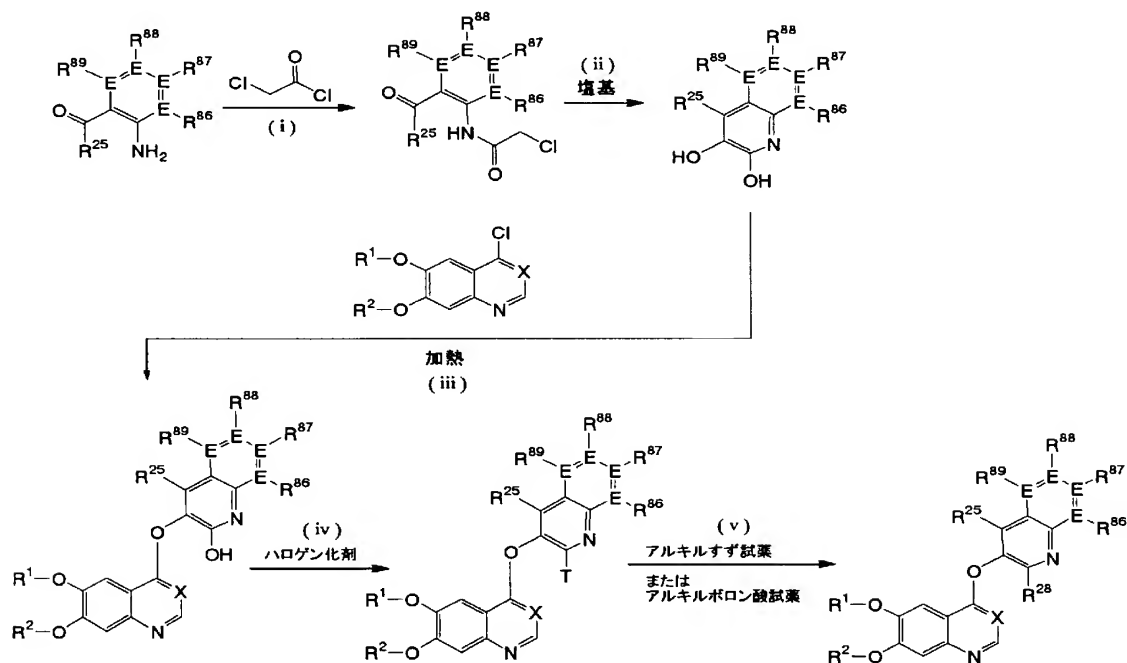
(I) 3-ヒドロキシ-2-メチルキノリン誘導体を、適当な酸化剤（例えば二酸化ゼレン）と作用させ（上記工程(i)）、生成したアルデヒド誘導体を金属アルキル化剤（例えばメチルマグネシウムブロミド）と作用させる（上記工程(ii)）。次いで、得られたアルコール性化合物を、適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン）を用いて酸化する（上記工程(iii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(vi)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0467] (II) 酸クロリド誘導体を、シリルエノールエーテル（例えば4-トリメチルシラニルオキシペンター-3-エン-2-オン）と作用させ（上記工程(iv)）、次いで得られたケトン誘

導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(v))ことによって3-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた3-ヒドロキシキノリン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(vi))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0468] スキームr24:

[化62]



[上記スキーム中、Eは、その少なくともいずれか1つが異種原子で(例えば窒素原子)あって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、

Tは、ハロゲン原子、好ましくは臭素原子を表し、かつ、

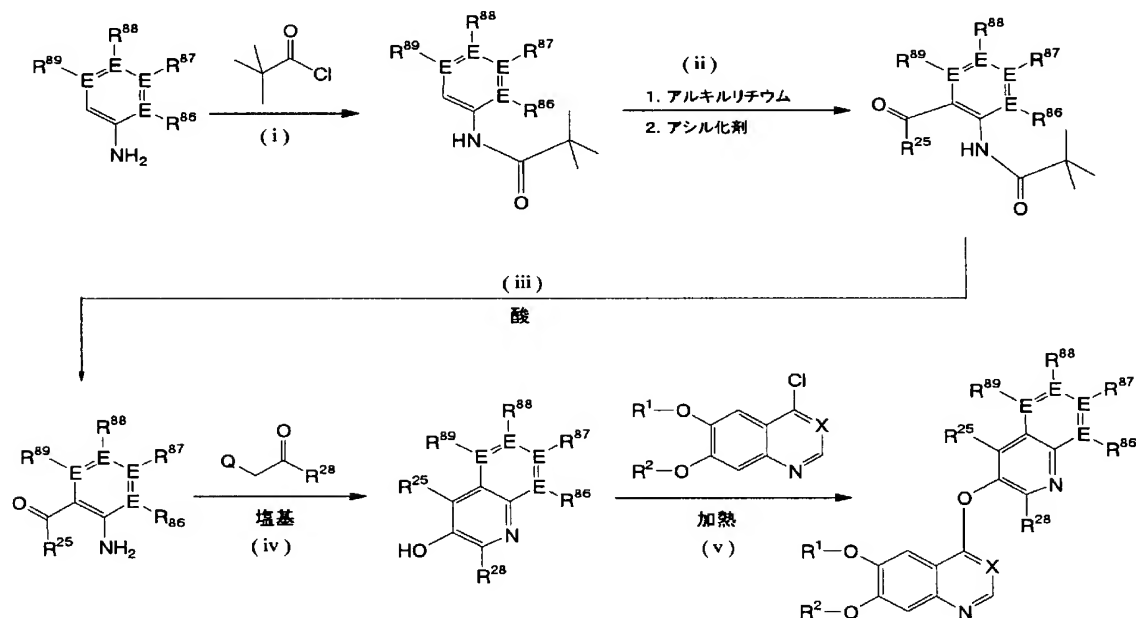
他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0469] アニリン誘導体を、クロロアセチルクロリドと作用させ(上記工程(i))、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基(例えば水酸化カリウム水溶液)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、2, 3-ジヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2, 3-ジヒドロキシキノリン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において

、例えば120～180℃下、作用させる(上記工程(iii))ことによって、2-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤(例えばテトラブチルアンモニウムブロミド)を作用させる(上記工程(iv))ことによって、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ハロキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリ-n-ブチル-(2-ピリジル)-スズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0470] スキームr25:

[化63]



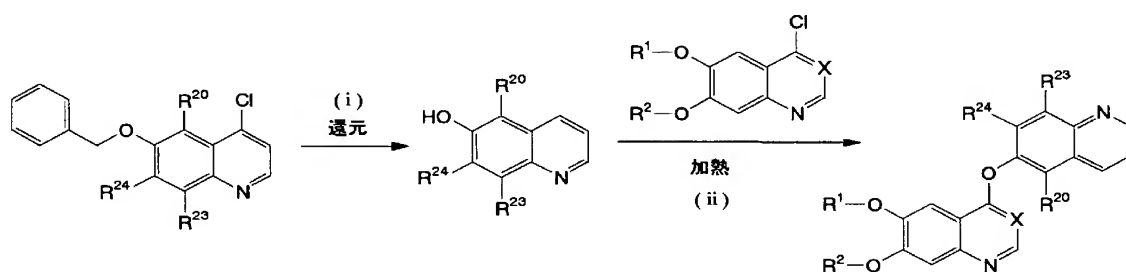
[上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、かつ、スキーム中の他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0471] アニリン誘導体を、ピバロイルクロリドと作用させて(上記工程(i))、アミド誘導体を得る。次いで得られたアミド誘導体に適当なアルキルリチウム(例えばn-ブチルリチウム)を作用させ、生じたアニオンにアシル化剤(例えばN, N-ジメチルホルムアミド)を作用させた後(上記工程(ii))、そのピバロイル基を適当な酸(例えば塩酸)を用いて

脱保護する(上記工程(iii))。これにより、*o*-アシルアニリン誘導体を得ることができる。得られた*o*-アシルアニリン誘導体に、メチルケトン誘導体を作用させ(上記工程(iv))、次いで生成した3-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば*o*-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0472] スキームr26:

[化64]

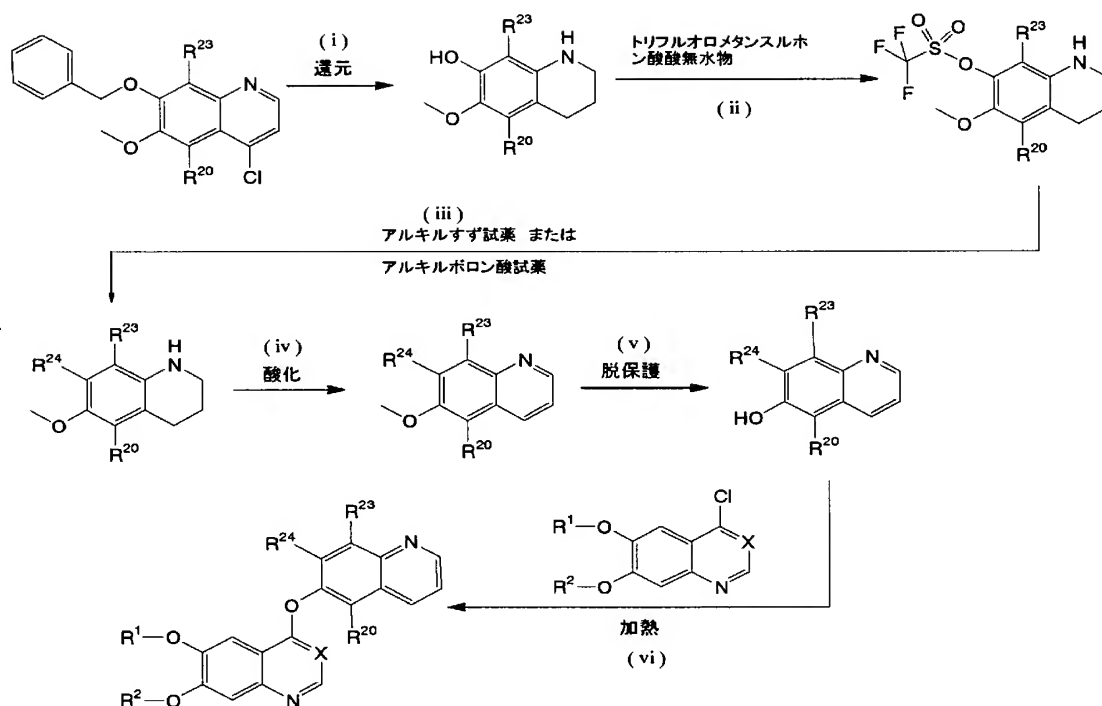


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0473] 6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体を、適当な還元剤(例えば水素ガス／水酸化パラジウム)と作用させ(上記工程(i))、得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば*o*-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0474] スキームr27:

[化65]



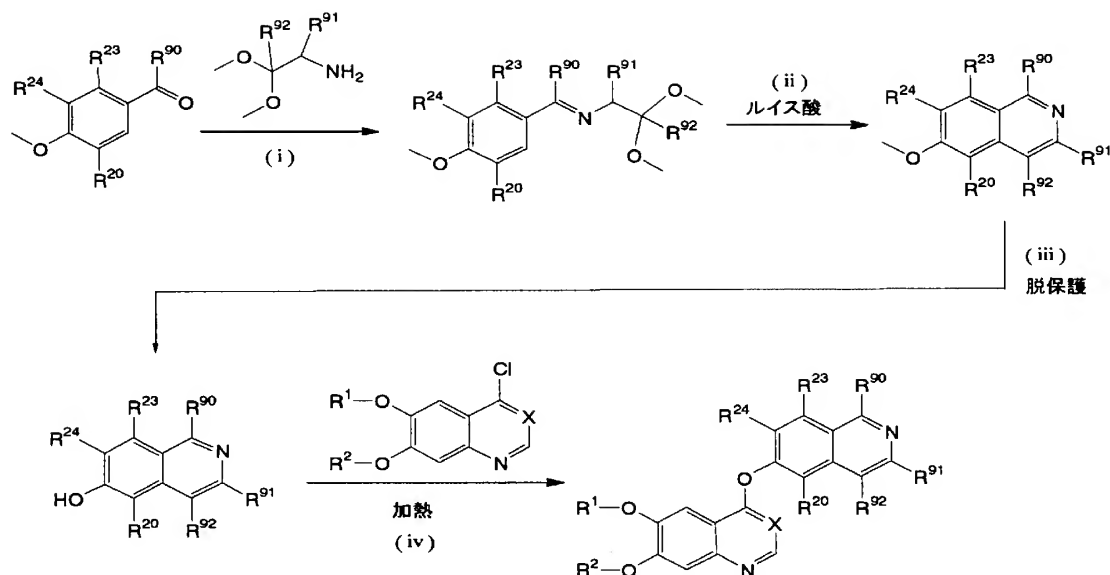
[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

- [0475] 7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体を、適当な還元剤(例えば水素ガス／水酸化パラジウム)と作用させ(上記工程(i))、次いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸酸無水物を作用させる(上記工程(ii))ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリ-n-ブチル-(2-ピリジル)-スズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させ(上記工程(iii))、得られた化合物を適当な酸化剤(例えば2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン)と作用させる(上記工程(iv))ことによってキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られたキノリン誘導体に、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(v))ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(vi))ことによって、目的とする化合物を得ること

ができる。

[0476] スキームr28:

[化66]

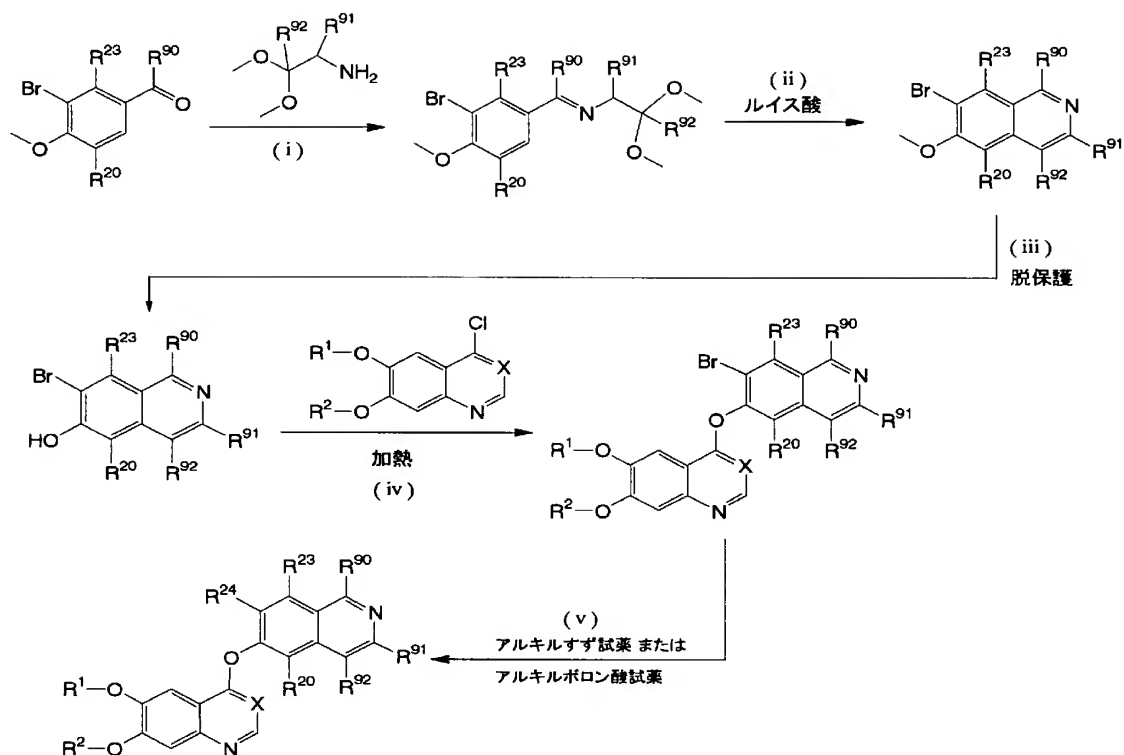


[上記スキーム中、 R^{90} ～ R^{92} は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキルカルボニル、C1-2アルコキシカルボニル基またはC1-4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0477] 4-メトキシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ(上記工程(i))、得られたイミン誘導体に適当なルイス酸(例えば四塩化チタン)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-メトキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-メトキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(iii))ことにより、6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる(上記工程(iv))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0478] スキームr29:

[化67]

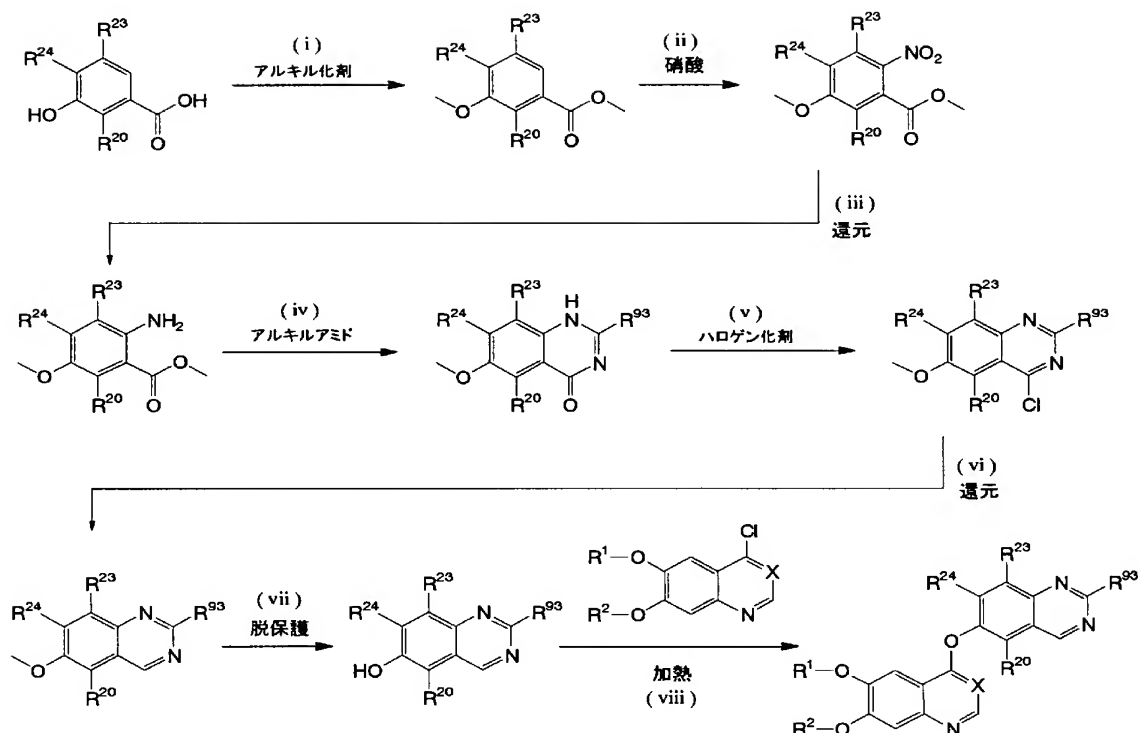


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

3-ブロモ-4-メキシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ(上記工程(i))、次いで得られたイミン誘導体に適当なルイス酸(例えば四塩化チタン)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-メキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-メキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(iii))ことによって、6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(iv))。得られた化合物を、適当な遷移金属触媒(例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム)存在下アルキルすず試薬(例えばトリ-n-ブチルー(2-ピリジル)ーすズ)またはアルキルボロン酸試薬(例えば3-ピリジルボロン酸)と反応させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0479] スキームr30:

[化68]



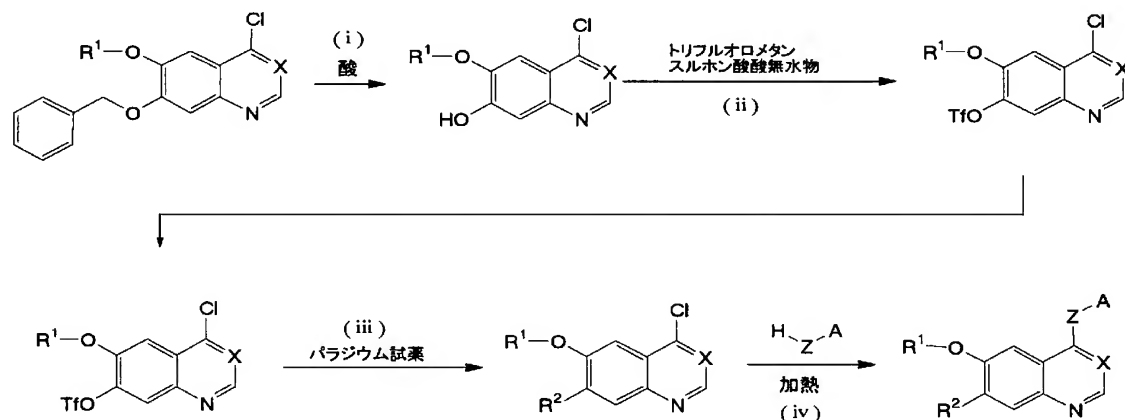
[上記スキーム中、 R^{93} は、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキルカルボニル、C1-2アルコシカルボニル基またはC1-4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0480] 3-ヒドロキシ安息香酸誘導体にアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)を作用させる(上記工程(i))ことによって、3-アルコキシ安息香酸アルキル誘導体を得ることができる。得られた3-アルコキシ安息香酸アルキル誘導体に、適当な酸(例えば酢酸)存在下硝酸を作用させ(上記工程(ii))、次いで生成したニトロ基を適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて還元する(上記工程(iii))ことによって、アニリン誘導体を得ることができる。得られたアニリン誘導体のアミノ基に対して、アルキルアミドを作用させ(上記工程(iv))、ついで適当なハロゲン化剤(例えばオキシ塩化リン)を作用させる(上記工程(v))ことによって、4-クロロキナゾリン誘導体を得ることができる。次に、得られた4-クロロキナゾリン誘導体に適当な還元剤(例えば水素ガス/水酸化パラジウム)を用いて還元し(上記工程(vi))、次いで適当な試薬(例えば三臭化ホウ素)を作用させる(上記工程(vii))ことによって、6-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキナゾリン誘導体を4-クロロキノリン誘導体

または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば $120\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下、作用させる（上記工程(viii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0481] スキームr31:

[化69]

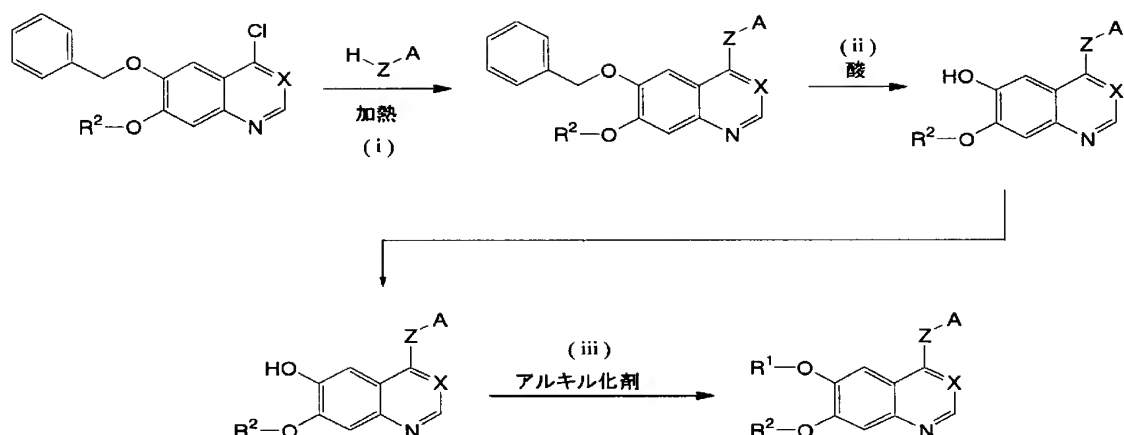


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0482] 7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体を、適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）と作用させ（上記工程(i)）、次いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アミンまたはアルケンと反応させる（上記工程(iii)）。得られた化合物に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば $120\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる（上記工程(iv)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0483] スキームr32:

[化70]

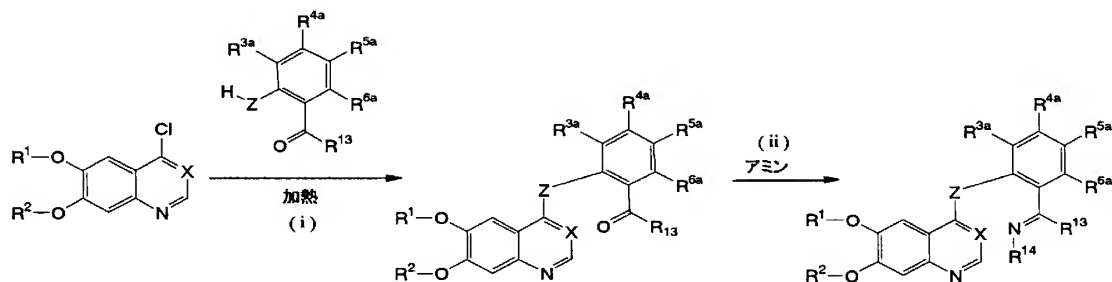


[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる(上記工程(i))。次いで、得られた化合物に、適当な酸(例えばメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸)を作用させる(上記工程(ii))ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、アルキル化剤(例えば1-ブロモ-2-クロロエタン)と反応させる(上記工程(iii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0484] スキームr33:

[化71]



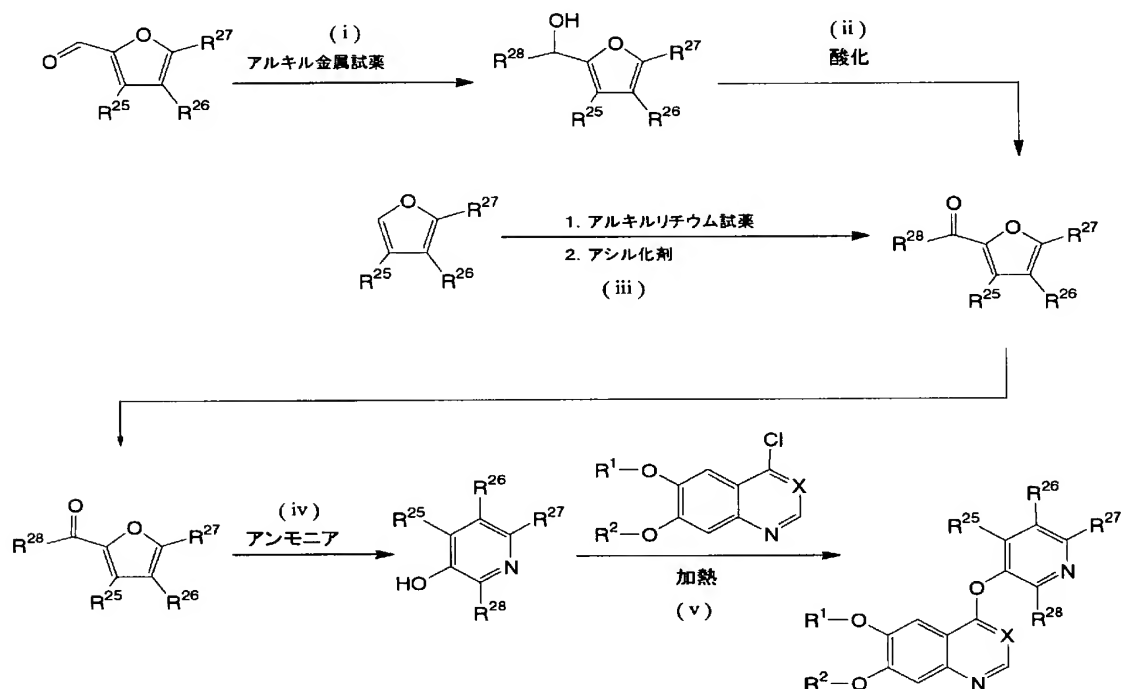
[上記スキーム中、R^{3a}〜R^{6a}は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-6アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0485] 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させ(上記工程(i))、次いで得られた化合物にアミン誘導体を作用させる(上記工程(ii))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0486] スキームr34:

[化72]



[上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である]。

[0487] このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる:

(I) フルフラール誘導体に対して、アルキル金属試薬(例えばフェニルマグネシウムブロミド)を作用させて(上記工程(i))、アルコール誘導体を得る。得られたアルコール誘導体を、適当な酸化剤(例えば二酸化マンガン)で酸化する(上記工程(ii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。次いで、得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる(上記工程(iv))ことにより3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。さらに、3-ヒドロキシピリジン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体ま

たは相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば α -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

- [0488] (II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬(例えば n -ブチルリチウム)を作用させ、次いでアシル化剤(例えば塩化ベンゾイル)を作用させる(上記工程(iii))ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる(上記工程(iv))ことにより3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3-ヒドロキシピリジン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒(例えば α -ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120〜180℃下、作用させる(上記工程(v))ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

[0489] 化合物r1〜r469

参考例である化合物r1〜r469は、上記したように、スキームr1〜r34に従うことにより製造することができる。また、製造にあたっては、WO2004/018430を参照して製造することもできる。これらの化合物のうち、典型例については、以下に化合物名と実際に製造した化合物の実測データを示した。

[0490] 化合物r1: 4-(2-ベンジルフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3. 90(s, 2H), 3. 96(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 6. 31(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7. 07-7. 37(m, 9H), 7. 40(s, 1H), 7. 44(s, 1H), 8. 42(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 372($M+1$) $^+$

[0491] 化合物r6: 6, 7-ジメトキシ-4-[4-メチル-2-(ピペリジノメチル)フェノキシ]キノリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1. 25-1. 49(m, 6H), 2. 30-2. 38(m, 4H), 2. 40(s, 3H), 3. 39(s, 2H), 4. 06(s, 6H), 6. 30(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7. 01(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7. 14(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 8. 0Hz, 1H), 7. 39(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7. 44(s, 1H), 7. 61(s, 1H), 8. 44(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 393($M+1$) $^+$

[0492] 化合物r7: 6, 7-ジメトキシ-4-{4-メトキシ-2-[(E)-2-フェニル-1-エテニル]フエノキシ}キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 3.85(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.01(s, 3H), 6.29(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.84(dd, $J=3.2\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.01(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.11–7.28(m, 7H), 7.43(s, 1H), 7.61(s, 1H), 8.38(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 414($M+1$)⁺

[0493] 化合物r9: 1-{2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルフェニル}-1-プロパノール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 0.92(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.80(m, 2H), 2.42(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.75(t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.24(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.14(dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H), 7.32(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.54(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 354($M+1$)⁺

[0494] 化合物r14: N-[2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-5-メチルフェニル]-N-フェニルアミン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 2.35(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.04(s, 3H), 5.77(s, 1H), 6.51(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.76(m, 1H), 6.96(m, 1H), 7.01(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.05(m, 2H), 7.23–7.27(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.54(s, 1H), 8.46(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 387($M+1$)⁺

[0495] 化合物r20: 6, 7-ジメトキシ-4-[(1-メチル-5-インドリル)オキシ]キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}): \delta$ 3.86(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 6.39(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.50(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.6Hz , 1H), 7.15(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.43(s, 1H), 7.43(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.6、7(s, 1H), 8.43(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 334(M^+)

- [0496] 化合物r23: 6-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジンを2-オン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}): \delta$ 4.06(s, 3H), 4.09(s, 3H), 5.36(s, 2H), 6.47(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.00(s, 1H), 7.04(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 7.53(s, 1H), 8.53(m, 1H), 9.13(s, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z): 352(M^+)

- [0497] 化合物r76: {2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-4, 5-ジメチルフェニル}(フェニル)メタノン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 2.40(s, 3H), 2.43(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.12(s, 3H), 6.65(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.36(dd, $J=7.6\text{Hz}$, 7.6Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.51(dd, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 7.66(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 8.06(s, 1H), 8.42(dd, $J=6.6\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 414($M-\text{HCl}+1$) $^+$

- [0498] 化合物r79: メチル 3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]ナフタレン-2-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 3.57(s, 3H), 4.01(s, 6H), 6.28(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.61(m, 5H), 7.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.93(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.59(s, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 390($M+1$) $^+$

- [0499] 化合物r115: 4-[(6-メチル-3-ピリジル)オキシ]-6, 7-ジメトキシキノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 2.63(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.44(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.42(dd, $J=2.7\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.54(s, 1H), 8.46(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.51(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 297($M+1$) $^+$

- [0500] 化合物r117: 1-{[3-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-6-メチル-2-ピリジル}-1-エタノン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 2.63(s, 3H), 2.67(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.28(d, J=5.1Hz, 1H), 7.40(d, J=8.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.46(d, J=8.3Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 8.47(d, J=5.2Hz, 1H)
 質量分析値(ESI-MS, m/z):339(M+1)⁺

[0501] 化合物r118: 4-(2-アセチル-4-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリル 4-モルホリンカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 2.42(s, 3H), 3.29(m, 4H), 3.60(m, 4H), 3.82(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.32(d, J=5.2Hz, 1H), 7.02-7.09(m, 2H), 7.36(d, J=2.8Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.43(d, J=5.2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):453(M+1)⁺

[0502] 化合物r163: エチル 2-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)カルボニル]ベンゾエート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 1.01(t, J=7.1Hz, 3H), 3.98(q, J=7.1Hz, 2H), 4.07(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.07(d, J=4.6Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.53(dd, J=1.4Hz, 7.3Hz, 1H), 7.64(m, 1H), 7.66(m, 1H), 8.02(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.69(d, J=4.6Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):366(M+1)⁺

[0503] 化合物r164: 4-(2-ヨード-4,5-ジメチルフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 2.25(s, 3H), 2.28(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.32(d, J=5.4Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.68(s, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):436(M+1)⁺

[0504] 化合物r175: 1-[5-ベンジルオキシ-2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-エタノン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 2.41(s, 3H), 3.97(s, 6H), 5.06(s, 2H), 6.31(d, J=5.2Hz, 1H), 7.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.8Hz, J=3.2Hz, 1H), 7.25-7.41(m, 6H), 7.45(d, J=3.2Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 8.41(d, J=5.2Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 430($M+1$)⁺

[0505] 化合物r178: 1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-エトキシフェニル]-エタノン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.38(t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.41(s, 3H), 3.98(s, 6H), 4.04(q, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.30(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.34(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.49(s, 1H), 8.41(d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 368($M+1$)⁺

[0506] 化合物r193: {1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-4,5-ジメチルフェニル]-エチリデン}-ヒドラジン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.96(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.31(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.06(s, 3H), 5.17(brs, 2H), 6.38(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.44(d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 388($M+Na$)⁺

[0507] 化合物r200: 1-[3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ナフタレン-2-イル]-エタノン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.60(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.46(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.51-7.62(m, 4H), 7.77(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.99(d, 7.6Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.49(d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 374($M+1$)⁺

[0508] 化合物r204: 4-(2-シクロペンチルオキシピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.23-1.81(m, 8H), 4.06(s, 3H), 4.06(s, 3H), 5.43(m, 1H), 6.31(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95(dd, $J=1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.58(s, 1H), 8.10(m, 1H), 8.46(d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 367($M+1$)⁺

[0509] 化合物r207: 6、7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 3.89(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.31(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.76(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.31-7.39(m, 2H), 7.47(s, 1H), 8.02(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.41(d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 313($M+1$)⁺

[0510] 化合物r211: 4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシ-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 3.99(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.27(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.95(dd, $J=8.4$ Hz, 3.6Hz, 1H), 7.37-7.50(m, 3H), 8.47(d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 875($2M+Na$)⁺

[0511] 化合物r213: 3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.65(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.54(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.46(s, 1H), 8.59(d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 344($M+Na$)⁺

[0512] 化合物r223: 6、7-ジメトキシ-4-(6-メチル-2-フェニル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.69(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.39(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.22-7.59(m, 5H), 7.65-7.70(m, 2H), 7.81-7.84(m, 2H), 8.42(dd, $J=2.0, 5.6$ Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 373($M+1$)⁺

[0513] 化合物r256: 4-[2-(1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-6、7-ジメトキシ-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.13(s, 3H), 2.71(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.33(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 7.

17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 413 (M+Na)⁺

[0514] 化合物r260: 4-[2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5,6-ジメチル-ピリジン-3-イルオキシ]-6,7-ジメトキシ-キノリン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.33 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 444 (M+Na)⁺

[0515] 化合物r277: [3-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イルメチル]-ジイソプロピル-アミン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91-0.95 (m, 12H), 3.06 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 6.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 446 (M+1)⁺

[0516] 化合物r278: 1-[3-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル]-エタノン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.70 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 6.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.66 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 375 (M+1)⁺

[0517] 化合物r281: 4-(2-ブromo-キノリン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシ-キノリン

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05 (s, 6H), 6.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 (M+1)⁺

[0518] 化合物r283: 6,7-ジメトキシ-4-(2-フェニル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 4.02(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.47(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.36(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.59(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.80(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.95–7.98(m, 3H), 8.24(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.45(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 409($M+1$)⁺

[0519] 化合物r284: {3-[3-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル]-フェニル}-メタノール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 3.86(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.56(s, 2H), 6.24(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.16–7.24(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.68(m, 2H), 7.80(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.84(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.12(m, 2H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 437($M-1$)⁻

[0520] 化合物r297: 6,7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-キノリン-6-イルオキシ)-キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 3.93(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.38(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.34(dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.63(s, 1H), 8.05(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.48(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.88(dd, $J=1.4, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 363($M+1$)⁺

[0521] 化合物r299: 6,7-ジメトキシ-4-(7-フェニルーキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 4.01(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.47(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.32(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.44–7.47(m, 2H), 7.61–7.63(m, 3H), 8.12(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.30(s, 1H), 8.43(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.97(dd, $J=1.7, 4.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 409($M+1$)⁺

[0522] 化合物r300: 6,7-ジメトキシ-4-(7-メチルーイソキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta$ 2.37(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.35(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7

. 86 (s, 1H), 8. 41 (d, J=5. 6Hz, 1H), 8. 44 (d, J=5. 2Hz, 1H), 9. 15 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 347 (M+1)⁺

[0523] 化合物r301: 4-(7-ブロモ-イソキノリン-6-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシ-キノリン

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 44 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 49 (m, 3H), 8. 32 (s, 1H), 8. 50 (m, 2H), 9. 17 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 412 (M+1)⁺

[0524] 化合物r303: 6, 7-ジメトキシ-4-(7-ピリジン-2-イル-イソキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3. 93 (s, 3H), 3. 97 (s, 3H), 6. 27 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 12 (m, 1H), 7. 34 (s, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 51 (m, 3H), 7. 71 (d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 40 (d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 49 (d, J=6. 0Hz, 1H), 8. 52 (s, 1H), 8. 60 (d, J=4. 4Hz, 1H), 9. 31 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 (M+Na)⁺

[0525] 化合物r305: 6-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-7-メチル-キナゾリン

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2. 51 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 10 (s, 3H), 6. 45 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 57-7. 59 (m, 3H), 8. 06 (s, 1H), 8. 53 (d, J=5. 4Hz, 1H), 9. 31 (s, 1H), 9. 34 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 348 (M+1)⁺

[0526] 化合物r320: 1-{2-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-4, 5-ジメチル-フェニル}-エタノン 塩酸塩

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 2. 25-2. 55 (m, 11H), 3. 22 (m, 2H), 3. 49 (m, 2H), 3. 67 (d, J=12. 0Hz, 2H), 3. 86 (t, J=12. 0Hz, 2H), 4. 02-4. 18 (m, 5H), 4. 47 (m, 2H), 6. 76 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 22 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 84 (s, 1H), 7. 92 (s, 1H), 8. 60 (d, J=5. 2Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465 (M+1-2HCl)⁺

- [0527] 化合物r351: 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.66 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.37 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.49–7.57 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (ddd, $J=1.5, 6.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 423 ($M+1$)⁺

- [0528] 化合物r352: 6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 2.54 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52–7.62 (m, 2H), 7.73 (dd, $J=7.1, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 333 ($M+1$)⁺

- [0529] 化合物r383: 6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-7-オキシラニルメトキシ-キノリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.66 (s, 3H), 2.83–2.89 (m, 1H), 2.94–3.01 (m, 1H), 3.49–3.57 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.21 (dd, $J=5.6, 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $J=3.4, 11.5\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69–7.80 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 389 ($M+1$)⁺

- [0530] 化合物r384: 3-[6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イルオキシ]-プロパン-1, 2-ジオール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.65 (s, 3H), 3.86–3.97 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.22–4.35 (m, 2H), 4.39 (dd, $J=3.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, J

=5.4Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.72(d, J=7.1Hz, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.11(d, J=8.6Hz, 1H), 8.50(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):407(M+1)⁺

[0531] 化合物r410: 「6-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.53(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.76(m, 2H), 3.38(m, 2H), 3.76(m, 4H), 4.04(s, 3H), 5.41(m, 1H), 6.28(d, J=5.4Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.53(m, 1H), 7.68-7.74(m, 2H), 7.76(s, 1H), 8.09(d, J=8.6Hz, 1H), 8.42(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):445(M+1)⁺

[0532] 化合物r415: 6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.61(s, 3H), 4.06(s, 3H), 5.32(s, 2H), 6.41(d, J=5.1Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 3H), 7.44-7.58(m, 4H), 7.61(s, 1H), 7.67-7.76(m, 3H), 8.09(d, J=8.3Hz, 1H), 8.51(d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):423(M+1)⁺

[0533] 化合物r416: 6-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-7-メトキシ-4-(2-メチル-キノリン-3-イルオキシ)-キノリン

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.62(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.39-4.54(m, 4H), 6.36(d, J=5.2Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.68-7.78(m, 3H), 7.79(s, 1H), 8.10(d, J=8.1Hz, 1H), 8.51(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z):449(M+Na)⁺

[0534] 評価試験

試験例1A: TGFβシグナル阻害作用(インビトロ試験)

J. Boil. Chem., 273, 21145-21152(1998)に記載の方法に準じて、本発明による化

合物のTGF β シグナル抑制作用を評価した。

具体的には、ルシフェラーゼ遺伝子の upstream に、プロモーターとしてTGF β シグナル伝達因子であるSmadの結合配列をタンデムに4個繋げたものをレポーター遺伝子((SBE)4-Luc)として用いた。このレポーター遺伝子を、ヒト肺ガン上皮細胞(A549)(ATCCより入手可能)に導入して、安定的に発現可能な細胞株を構築した。

この細胞に、被験化合物と、TGF β -1 (2ng/ml)とを添加して4時間培養した。なおここで被験化合物としては、前記例において合成した本発明による化合物をそれぞれ使用した。培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を化学発光法(Steady Glo(商標) Luciferase assay system, プロメガ株式会社より入手可能)により測定した。

同様に、コントロールとして、TGF β のみを添加して細胞を培養した場合と、TGF β および被験化合物のいずれも添加しないで培養した場合についてもルシフェラーゼ活性を測定した。

[0535] これらの測定結果に基づいて、下記の式に従ってTGF β 阻害率(%)を算出した。

$$\text{TGF } \beta \text{ 阻害率(\%)} = (A-B) / (A-C) \times 100$$

[式中、A、BおよびCはそれぞれ下記を意味する:]

A: TGF β 1を添加し、かつ被験化合物は添加しない場合におけるルシフェラーゼ活性(Relative Luciferase unit)

B: TGF β 1および被験化合物の両方を添加した場合におけるルシフェラーゼ活性(Relative Luciferase unit)

C: TGF β 1および被験化合物を共に添加しない場合におけるルシフェラーゼ活性(Relative Luciferase unit)]

[0536] 試験は、被験化合物の濃度3 μ Mおよび10 μ Mの場合についてそれぞれ行った。一定の被験化合物については、被験化合物濃度1 μ Mの場合についても試験を行った。

結果は、表1Aに示されるとおりであった。

結果に示されるように、本発明による化合物がTGF β の作用に拮抗する活性を有することが明らかとなった。

[0537] 試験例1B: TGF β シグナル阻害作用(インビトロ試験)

試験例1Aと同様にして、参考例の化合物についても、化合物のTGF β シグナル抑制作用を評価した。

結果は、表1Bに示されるとおりであった。

[0538] 表A:

[表1]

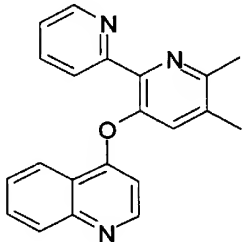
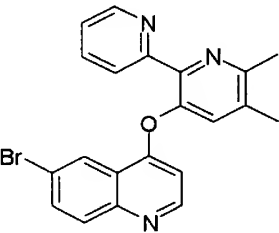
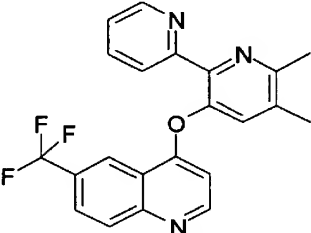
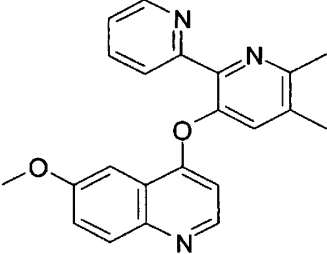
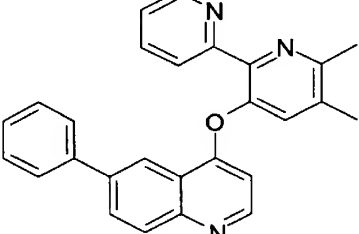
化合物	化合物名	実測分子量
178	2-[6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1、8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イルオキシ]-エタノール	462 (M+Na) +
179	4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸アミド	423 (M+Na) +
180	3-(2-tert-ブチル-チエノ[3、2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-6-エチル-[2、2']ビピリジン	412 (M+Na) +
181	2-[4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	410 (M+Na) +
182	酢酸 2-[4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	452 (M+Na) +
183	3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2、2']ビピリジン	456 (M+Na) +
184	4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール	366 (M+Na) +
185	6-クロロ-4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸アミド	427 (M+Na) +
186	酢酸 4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル エステル	408 (M+Na) +
187	メタンスルホン酸 4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル エステル	444 (M+Na) +
188	6、7-ジメトキシ-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	397 (M+Na) +
189	1-{2-[4-(6-エチル-[2、2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル}-3-プロピル-ウレア	494 (M+Na) +
190	6-ベンジルオキシ-4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	457 (M+Na) +
191	4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール	343 (M-1) -
192	2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	411 (M+Na) +
193	6-ベンジルオキシ-4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸アミド	500 (M+Na) +
194	4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸アミド	386 (M-1) -
200	2-[4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	411 (M+Na) +
201	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール	329 (M-1) -

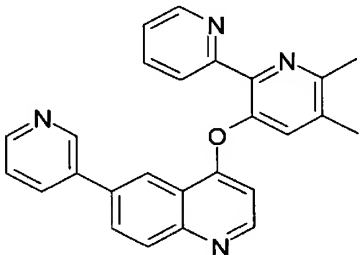
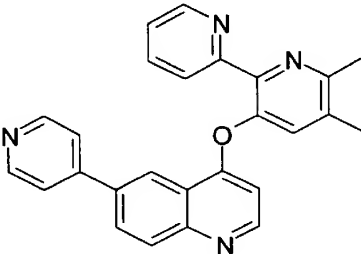
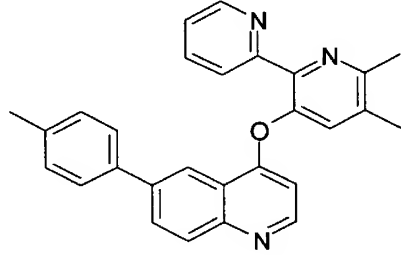
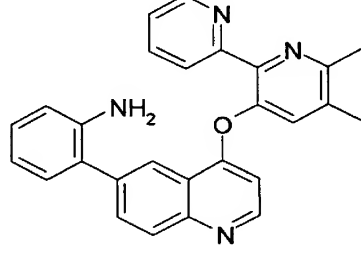
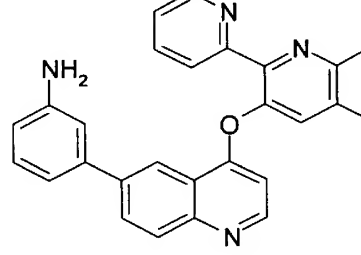
化合物	化合物名	実測分子量
202	2-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	397 (M+Na) +
203	N-{2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル}-メタンスルホン酸アミド	488 (M+Na) +
204	2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチルアミン	410 (M+Na) +
205	2-[4-(6-メチル-[2, 2']-ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	374 (M+1) +
206	酢酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	453 (M+Na) +
207	2, 2-ジメチル-プロパン酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	495 (M+Na) +
208	(S)-2-アミノ-3-メチル-ブタン酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	510 (M+Na) +
209	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン	466 (M+Na) +
210	6-(3-クロロ-プロポキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	429 (M+Na) +
211	2-(メチル-{3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロピル}-アミノ)-エタノール	468 (M+Na) +
212	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-キノリン	478 (M+Na) +
213	6-シクロブチルメトキシ-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	421 (M+Na) +
214	6-(2, 2-ジメチル-プロポキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	423 (M+Na) +
215	2, 2-ジメチル-3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロパン-1-オール	439 (M+Na) +
216	6-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	463 (M+Na) +
217	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸アミド	380 (M+Na) +

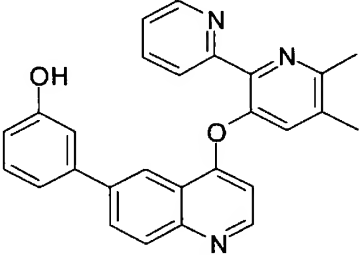
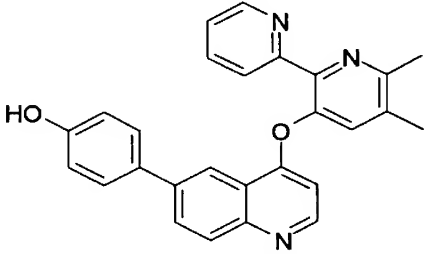
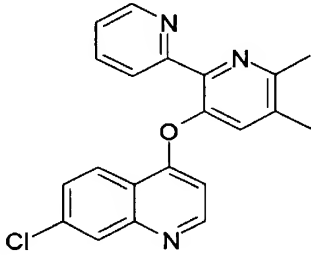
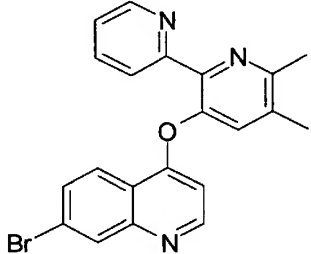
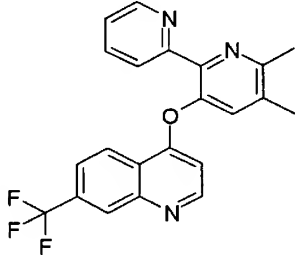
化合物	化合物名	実測分子量
218	4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-[3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-プロボキシ]-キノリン	556 (M+Na) +
219	2-({3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロピル}-フェニル-アミノ)-エタノール	530 (M+Na) +
220	6-[3-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-プロボキシ]-4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン	568 (M+Na) +
221	2-(4-{3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-エタノール	523 (M+Na) +
222	3-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-プロパン-1-オール	411 (M+Na) +
223	エチル-メチル-{2-[4-(6-メチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル}-アミン	438 (M+Na) +
224	2,2-ジメチル-ブタン酸 2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エチル エステル	509 (M+Na) +
225	2-[4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-7-フルオロ-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール	429 (M+Na) +

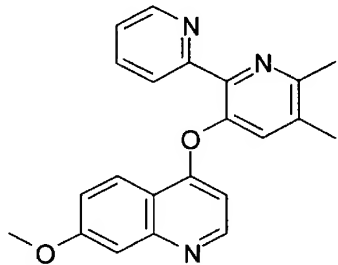
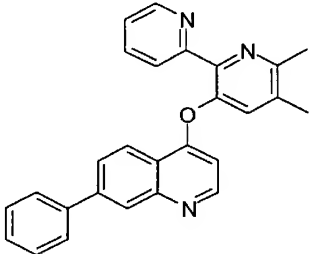
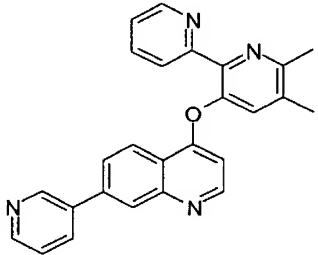
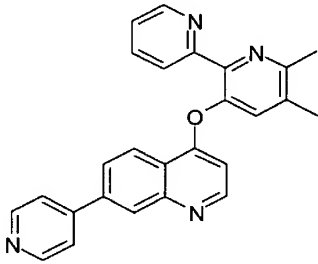
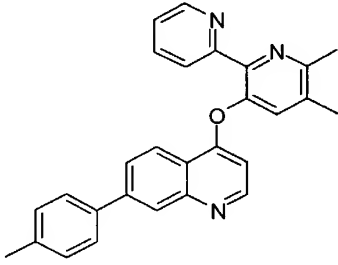
[0539] 表1A:

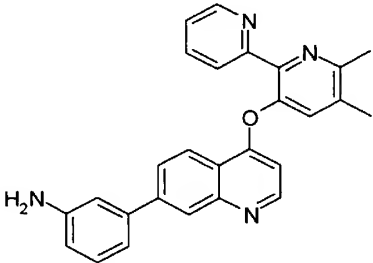
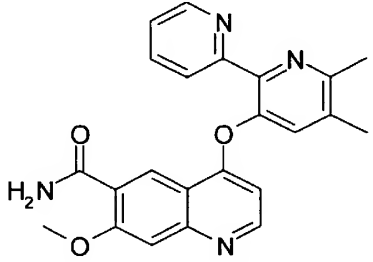
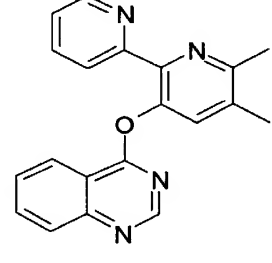
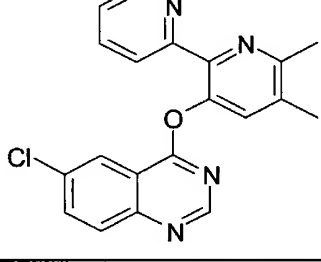
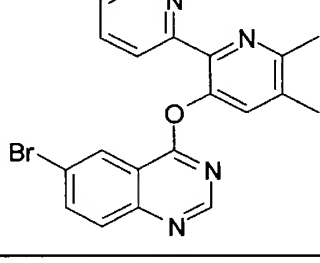
[表1A]

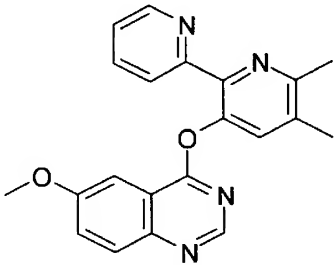
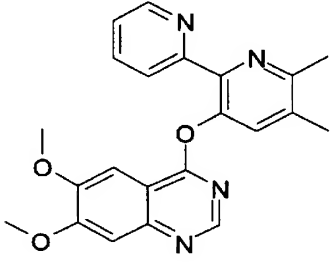
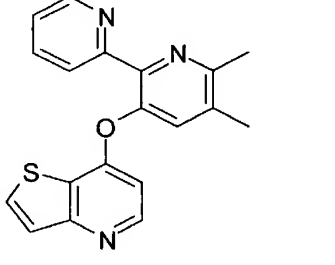
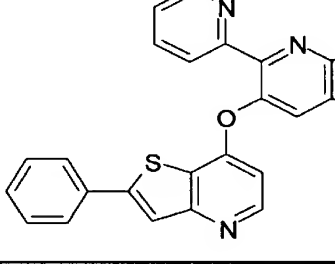
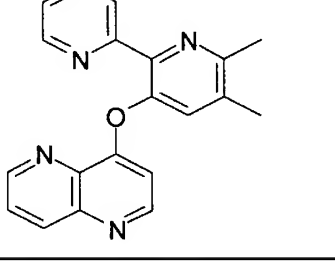
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10uM	3uM	1uM
1		100	100	
2		100	100	
3			99	79
4			100	94
5		100	79	

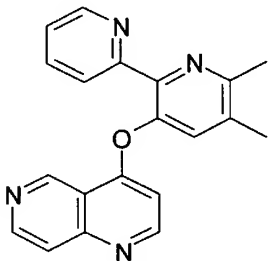
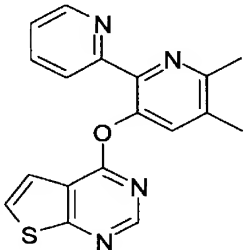
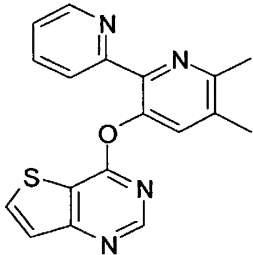
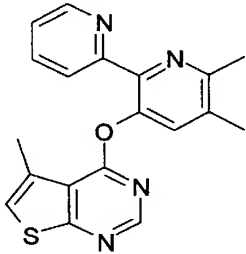
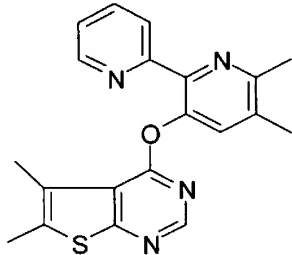
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
6		100	100	
7		100	100	
8		100	60	
9		100	87	
10		100	100	

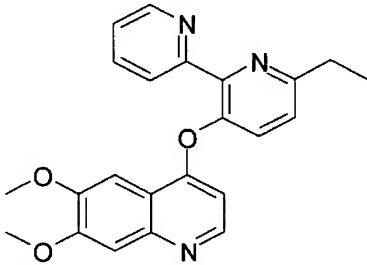
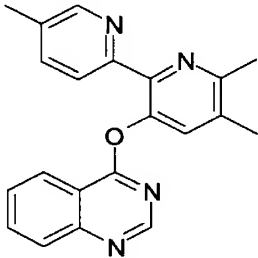
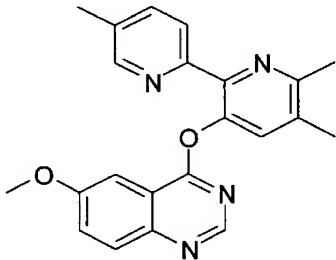
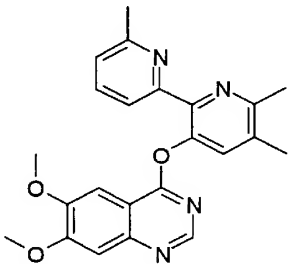
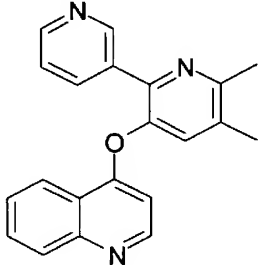
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
11		100	100	
12		100	100	
13		100	99	
14		100	100	
15		100	99	

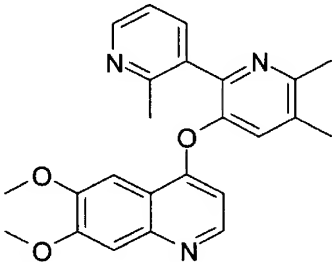
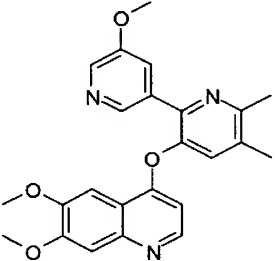
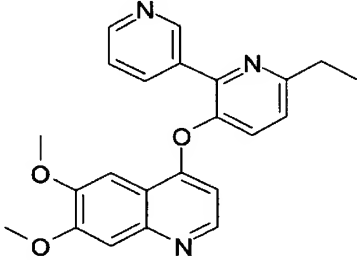
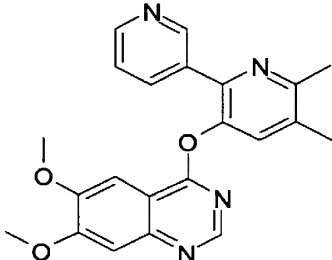
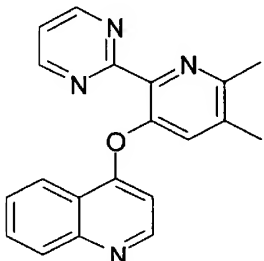
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
16			100	97
17		100	98	
18		100	95	
19		100	100	
20		100	90	

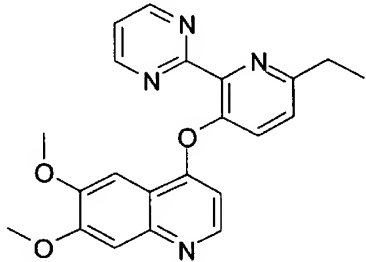
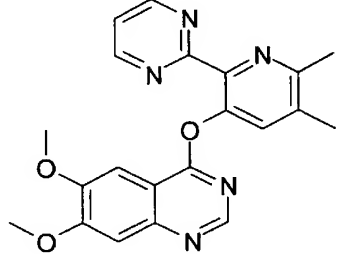
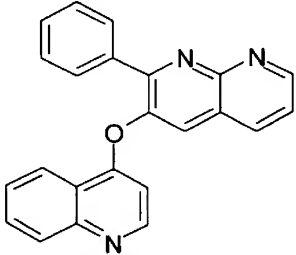
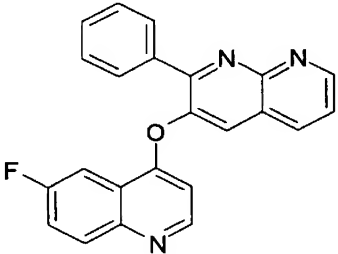
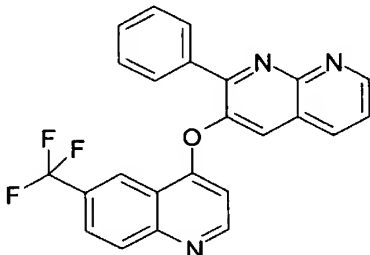
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
21		100	99	
22			99	81
23		98	78	
24		99	90	
25		99	89	

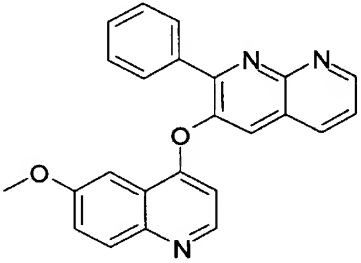
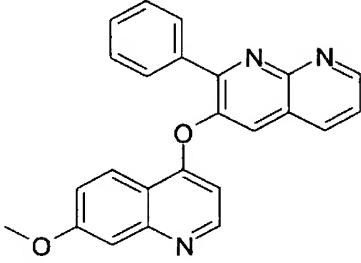
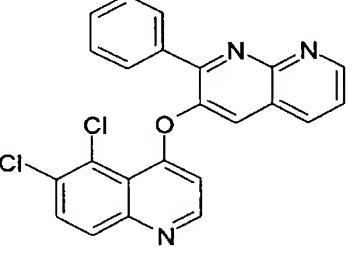
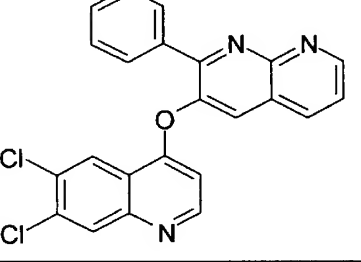
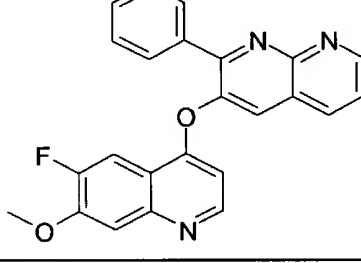
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
26		99	83	
27			100	89
28			100	96
29			100	89
30		99	84	

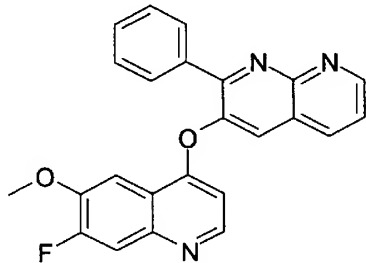
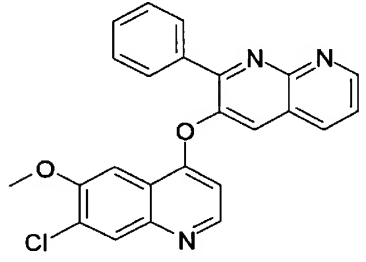
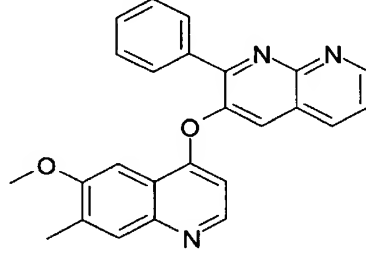
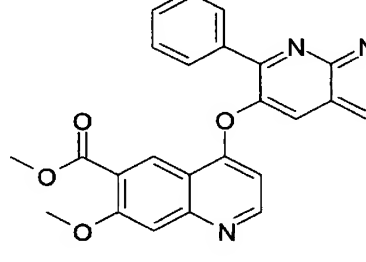
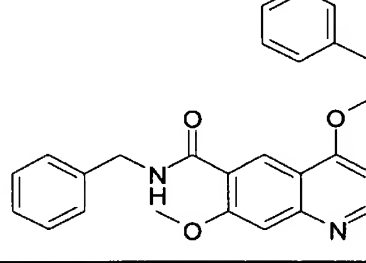
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
31		99	85	
32		94	64	
33		99	86	
34		100	94	
35		100	95	

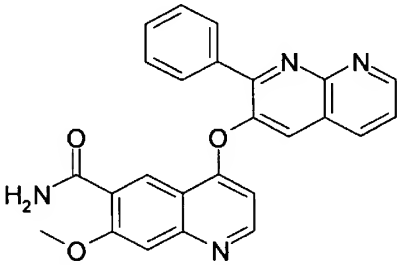
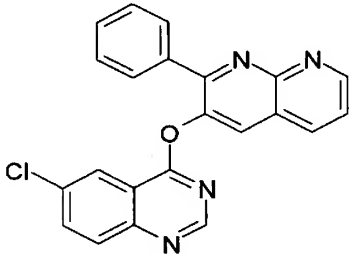
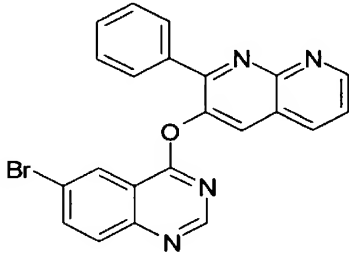
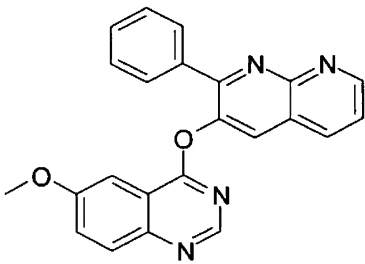
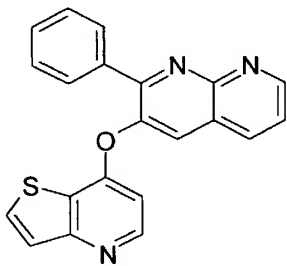
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
37			100	98
38		89	45	
39		99	88	
41		98	66	
43			84	45

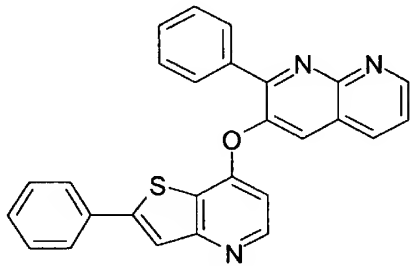
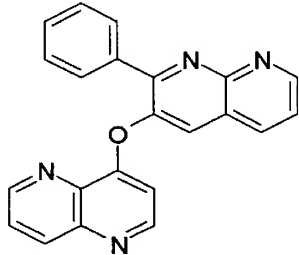
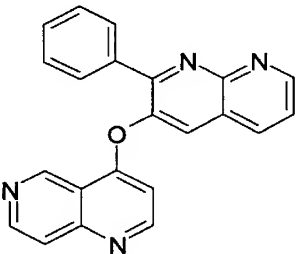
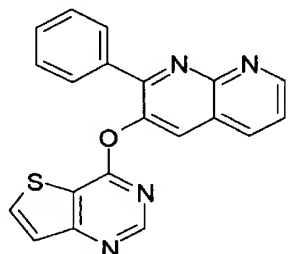
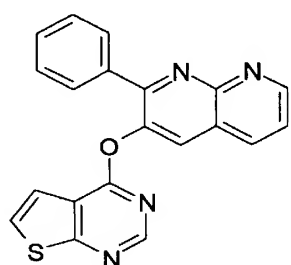
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
44		99	82	
45		100	89	
46		100	100	
48			64	28
49		100	97	

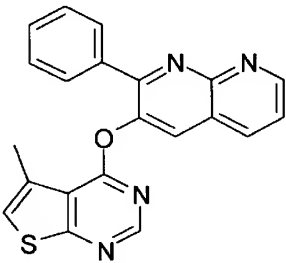
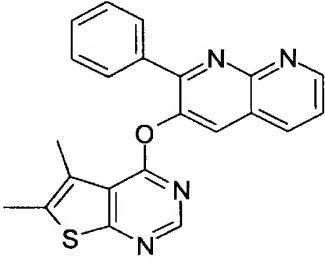
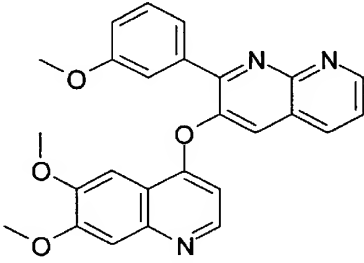
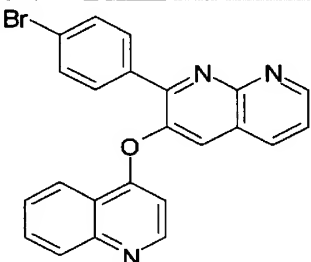
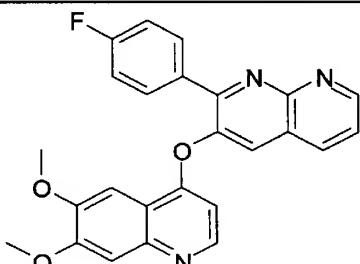
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
50		100	98	
51		100	93	
52		100	96	
53			83	43
54		99	76	

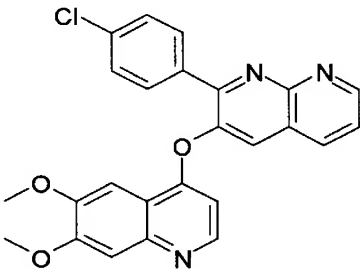
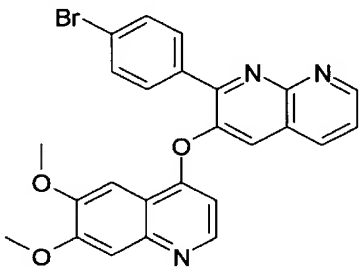
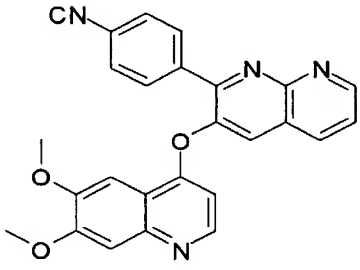
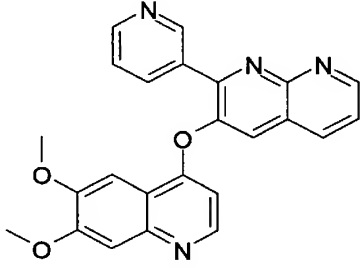
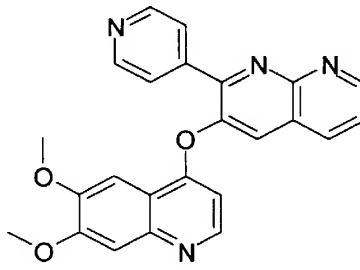
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
55		100	94	
56		100	99	
57		100	75	
58		100	83	
59				93

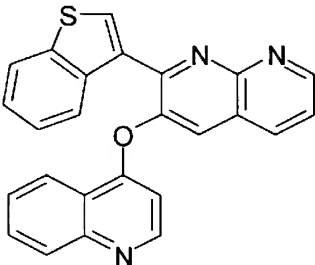
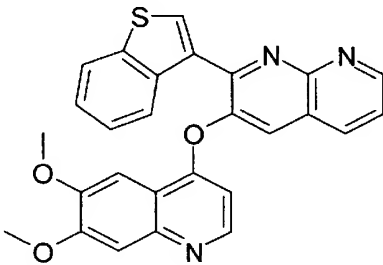
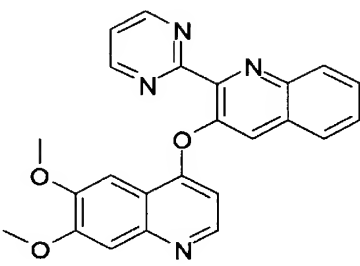
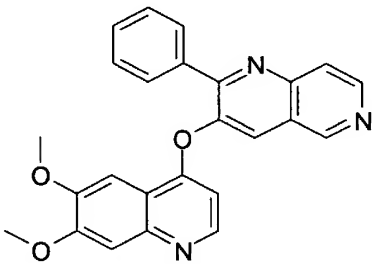
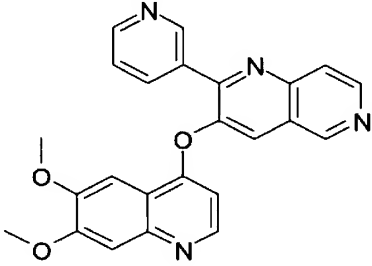
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
60		100	76	
61		100	98	
62		100	99	
63		100	99	
65		100	97	

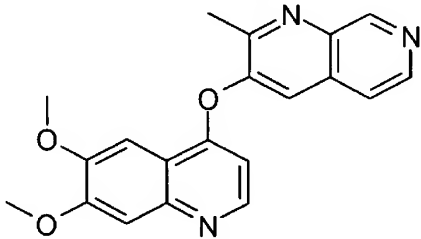
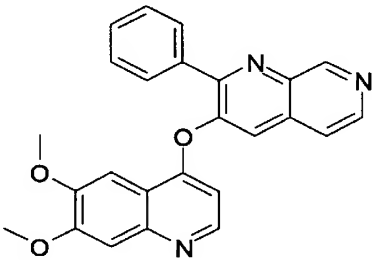
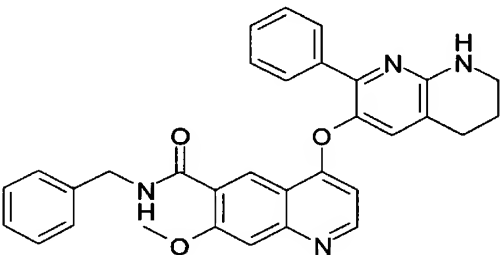
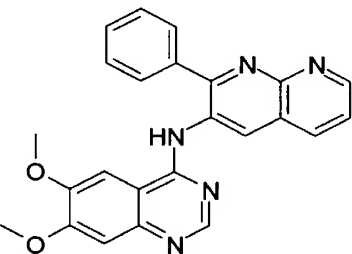
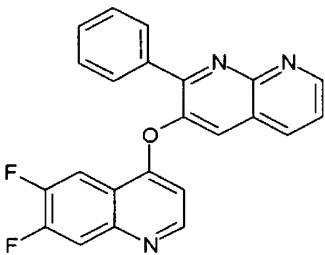
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
66			100	97
68		91	43	
69		94	52	
70		95	61	
71		100	93	

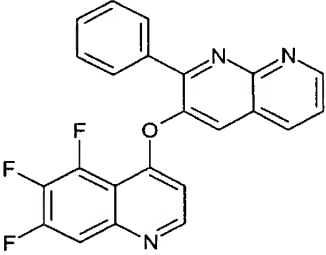
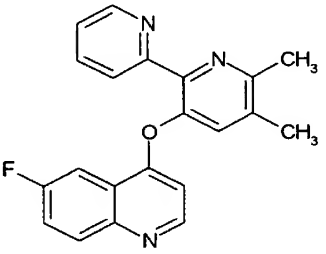
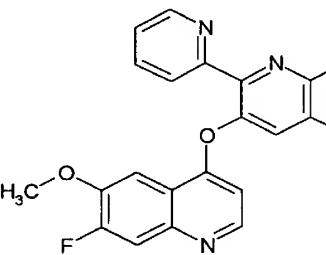
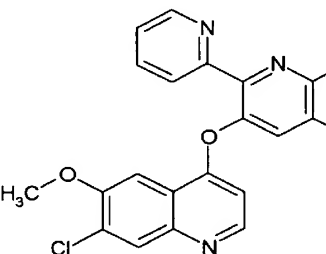
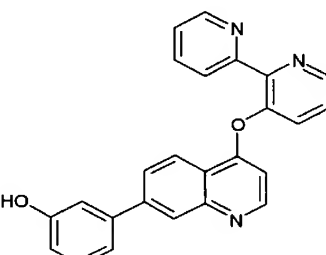
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
72			99	81
73		80	26	
74		90	53	
75		98	84	
76		83	44	

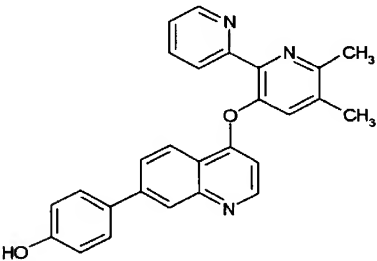
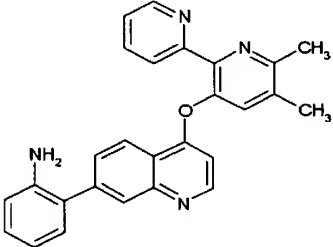
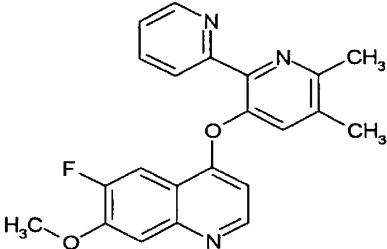
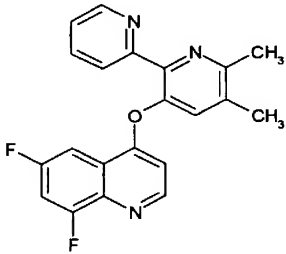
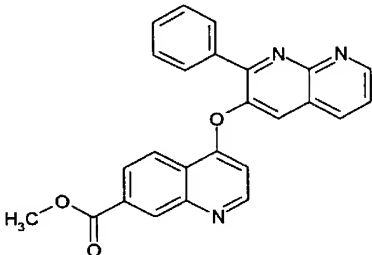
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
77		99	93	
78		99	75	
81		100	97	
82		67	25	
83		99	92	

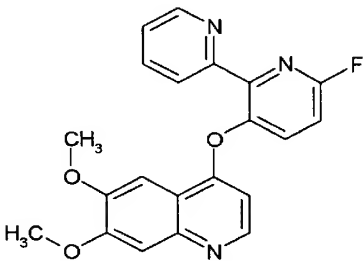
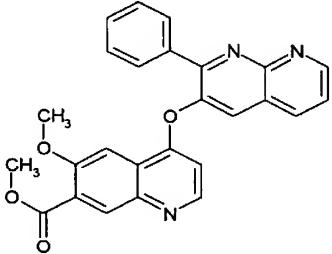
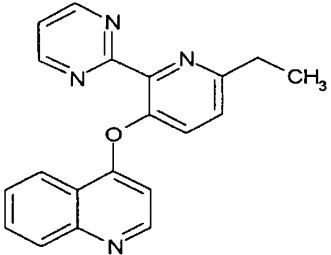
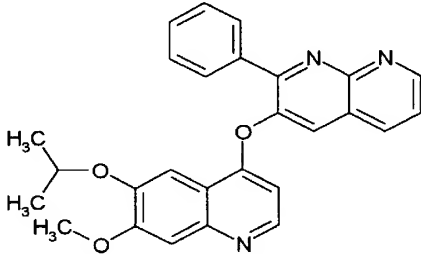
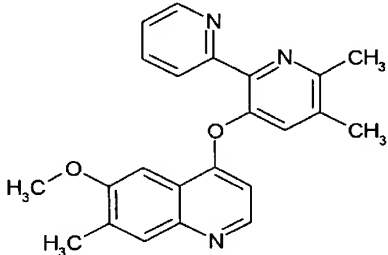
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
84		100	69	
85		97	48	
86		74	26	
88		100	90	
89		77	36	

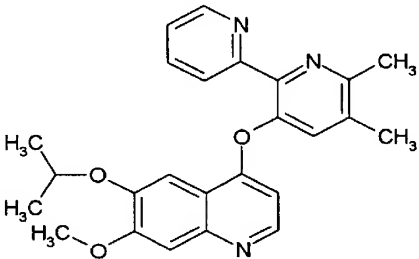
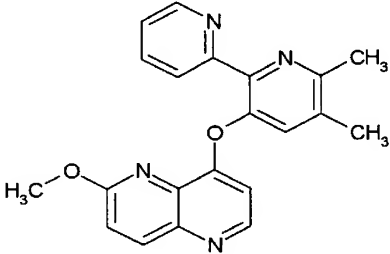
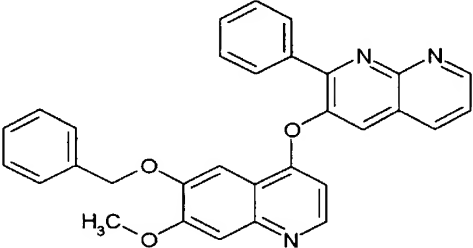
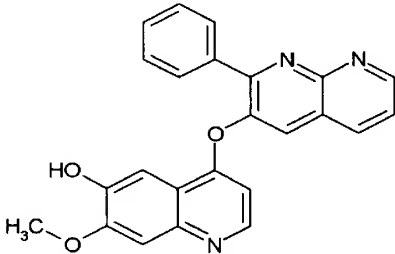
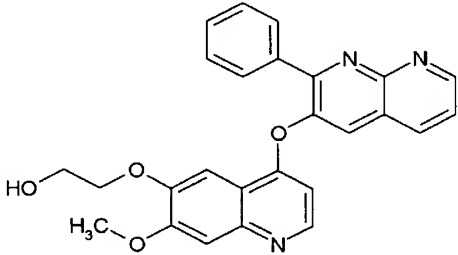
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
90		68	22	
91		100	97	
92			98	62
93		100	97	
95		85	40	

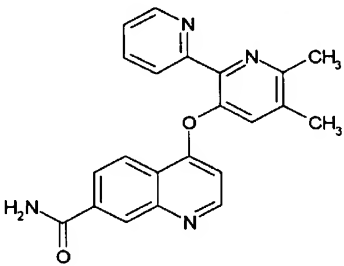
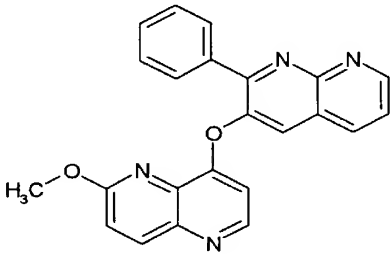
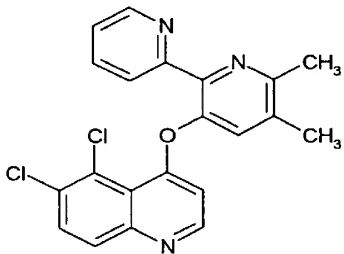
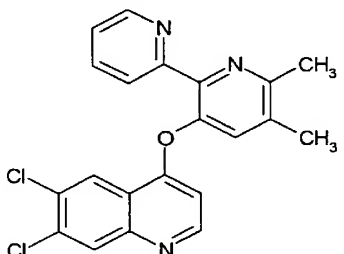
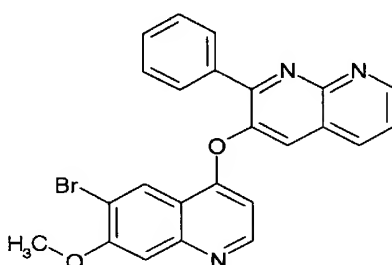
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
97		88	52	
98		100	94	
99		92	76	
100		93	56	
101		98	54	

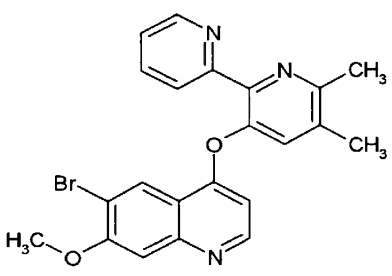
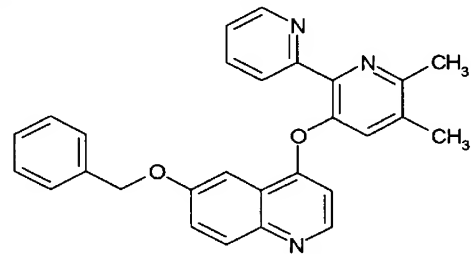
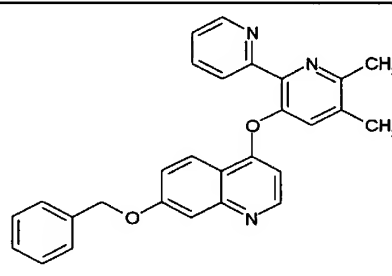
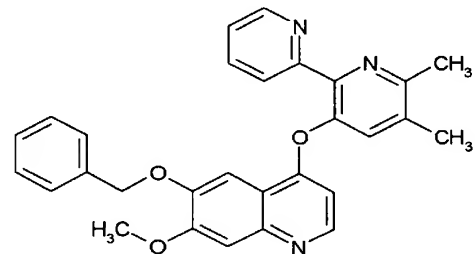
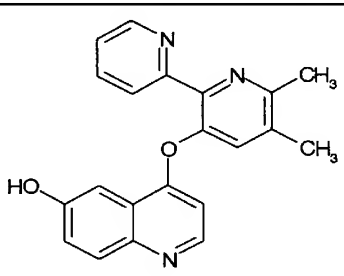
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
102		92	45	
103		100	99	
104		100	99	
105		100	100	
106		100	99	

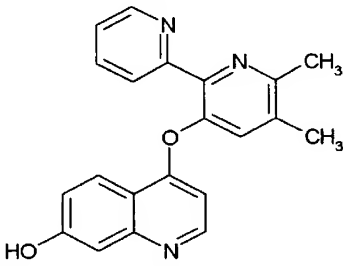
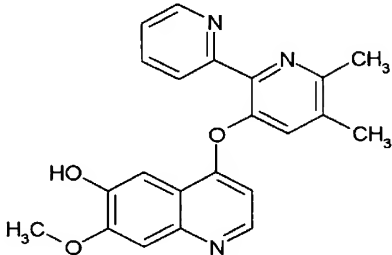
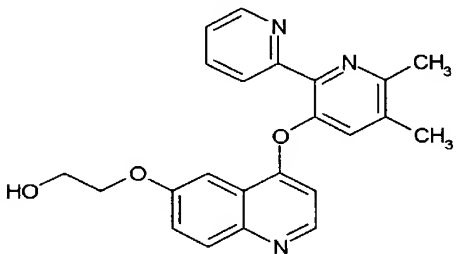
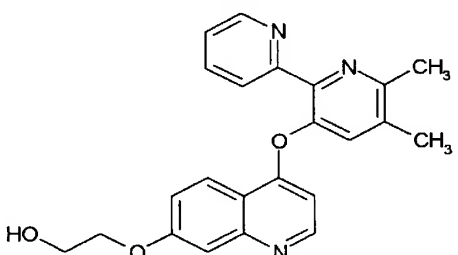
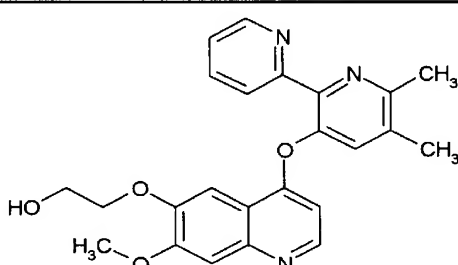
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
107		100	100	
108		100	96	
110		100	100	
111		84	43	
113		100	95	

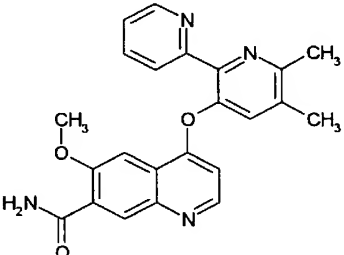
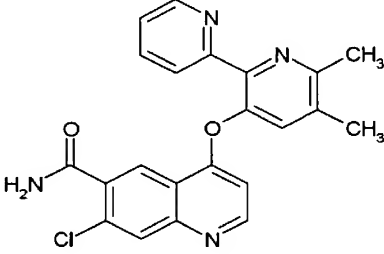
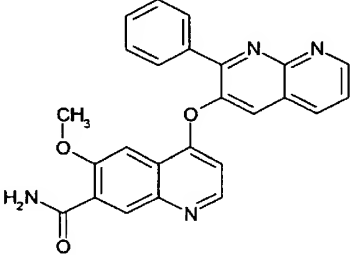
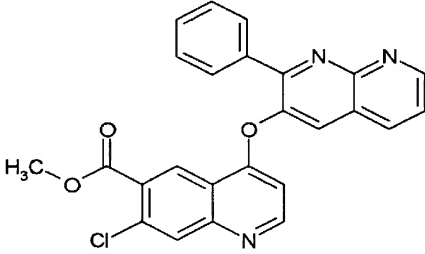
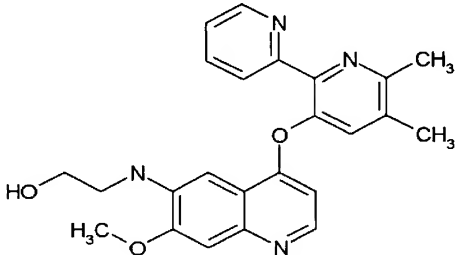
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
115		100	100	
116		100	99	
117		100	96	
118		100	100	
119		100	100	

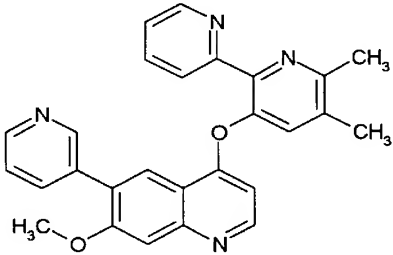
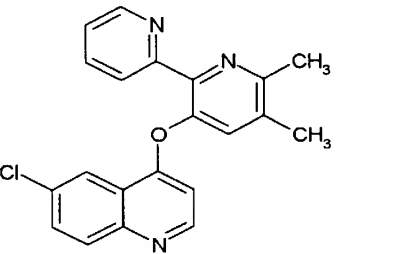
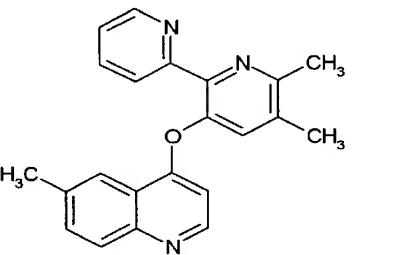
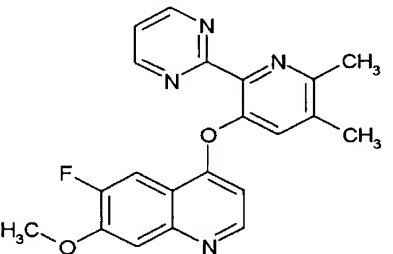
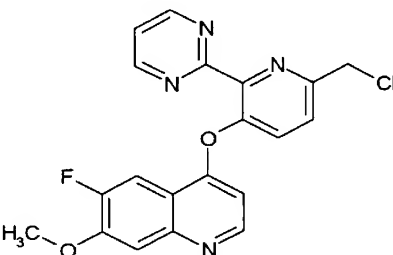
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
120		100	94	
121		100	98	
123		100	99	
124		100	99	
125		100	99	

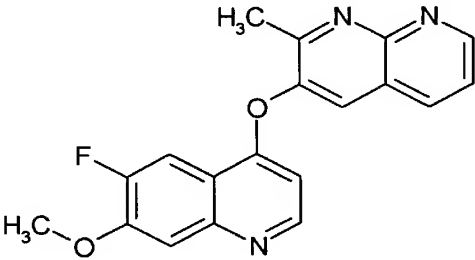
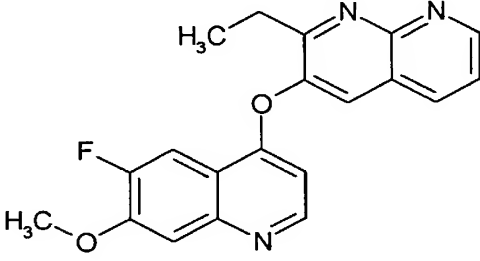
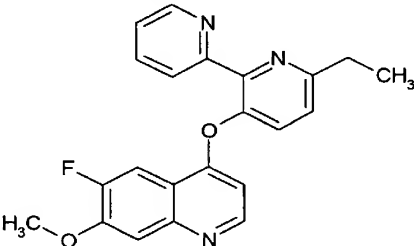
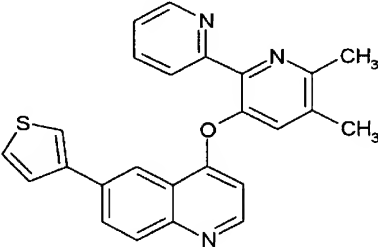
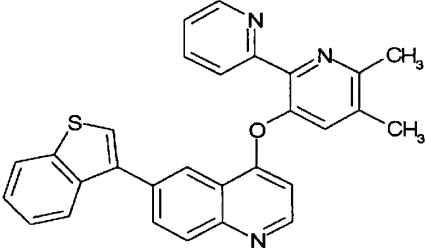
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
126		100	93	
128		100	93	
130		100	100	
131		100	99	
132		100	98	

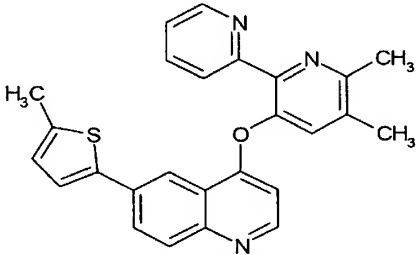
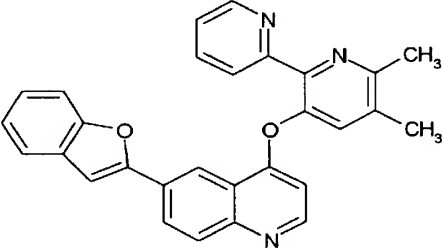
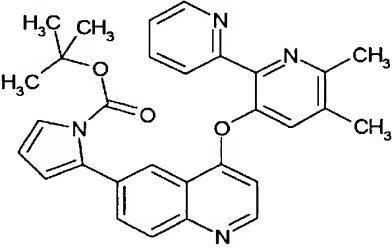
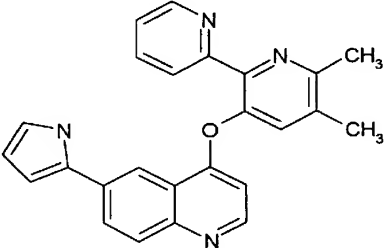
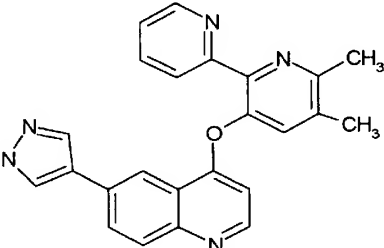
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
133		100	99	
136		100	93	
137		100	88	
138		100	98	
139		100	100	

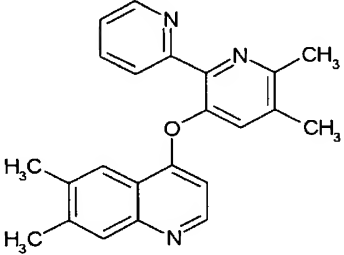
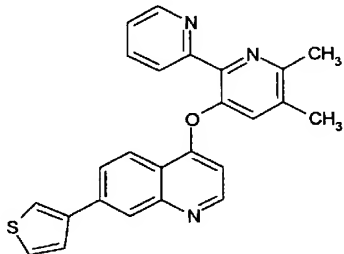
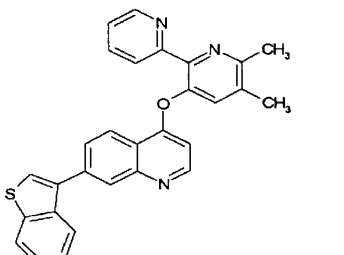
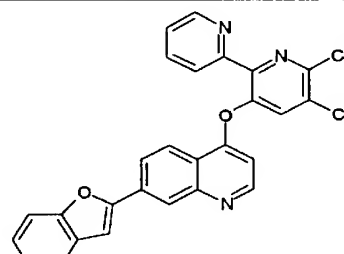
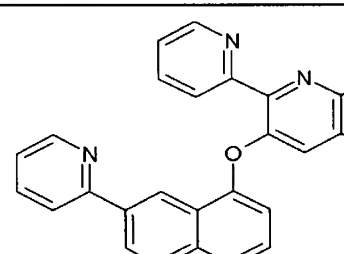
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
140		100	99	
141		100	100	
142		100	98	
143		100	100	
144		100	93	

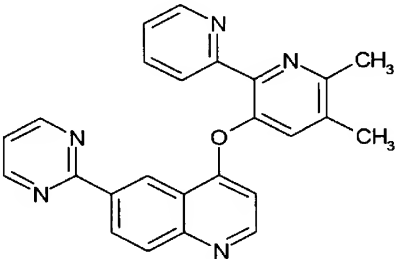
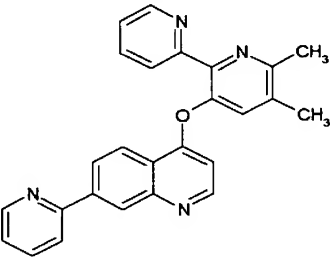
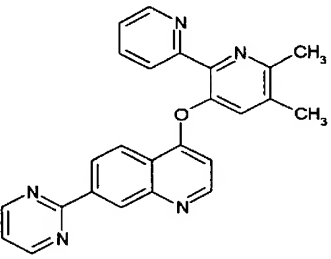
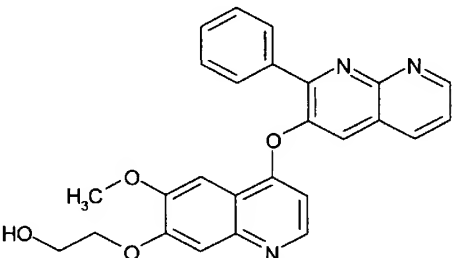
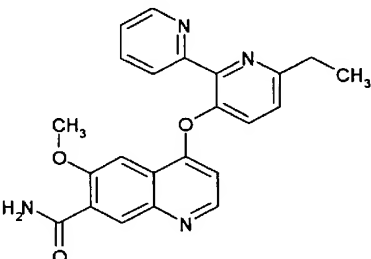
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
145		100	78	
146		95	54	
147		77	34	
148		98	58	
154		100	99	

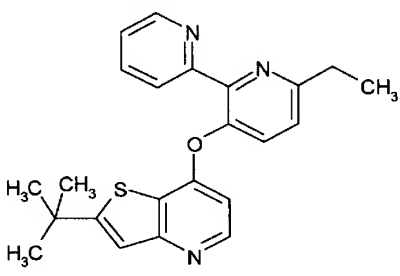
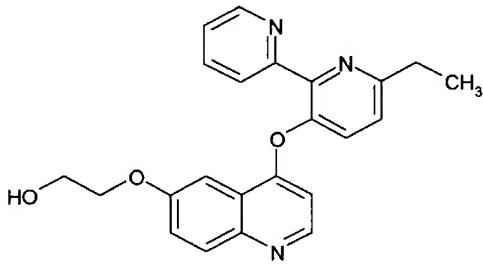
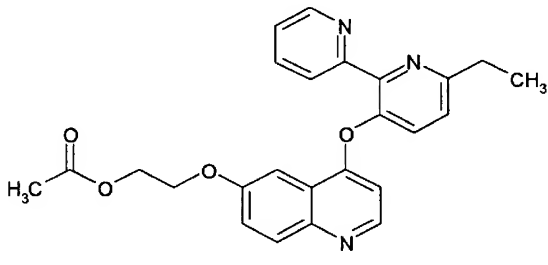
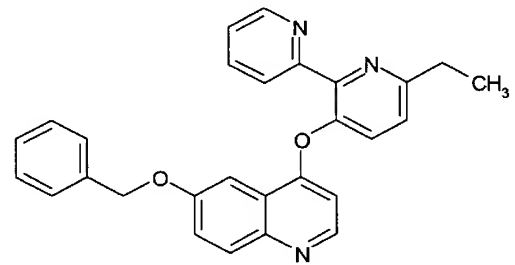
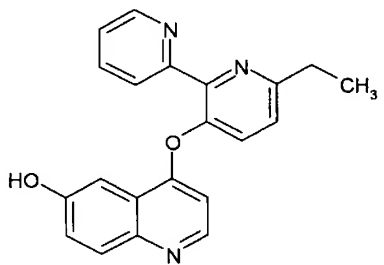
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
155		100	99	
156		100	100	
157		100	99	
158		100	98	
159		100	99	

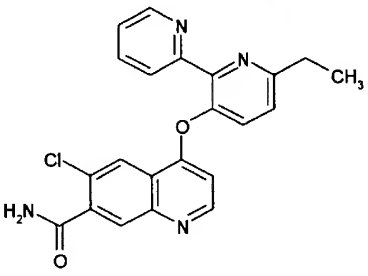
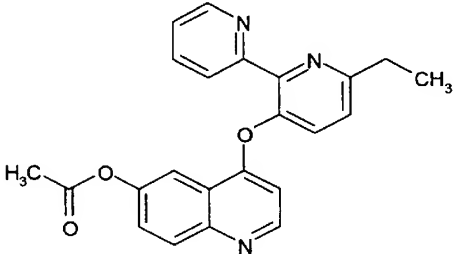
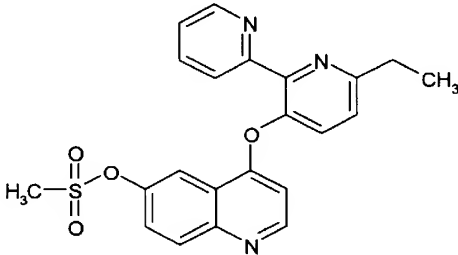
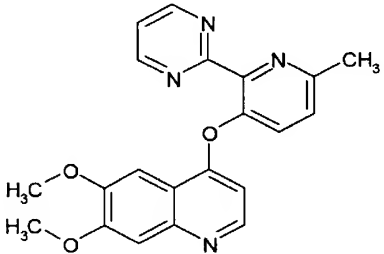
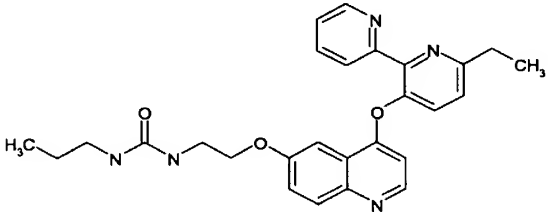
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
160		87	56	
161		95	68	
162		100	100	
163		100	92	
164		100	75	

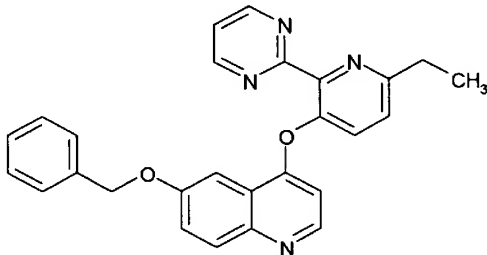
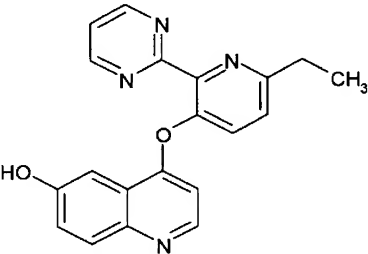
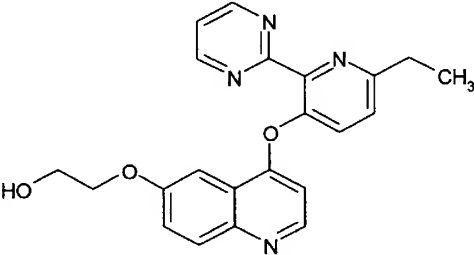
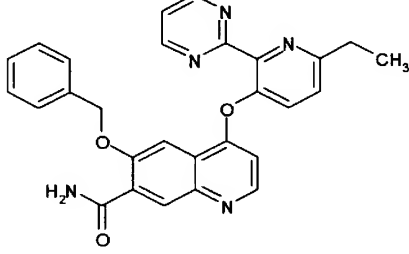
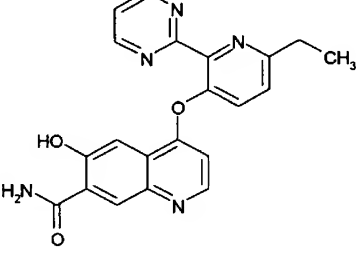
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
165		100	90	
166		100	78	
167		85	35	
168		100	92	
169		100	100	

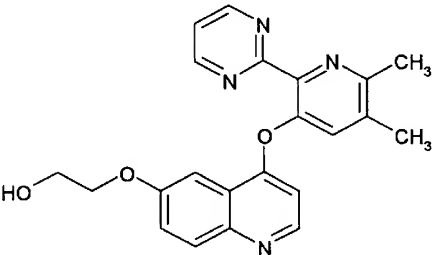
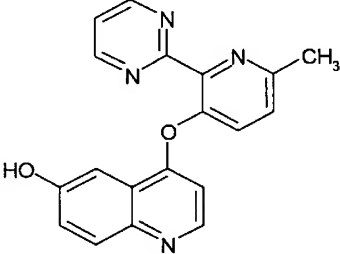
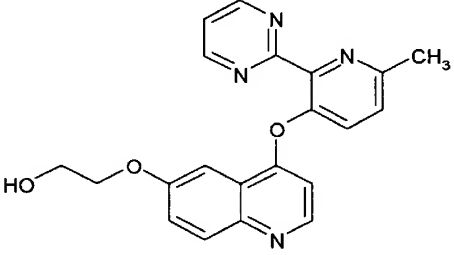
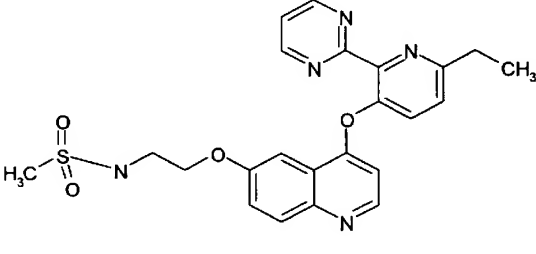
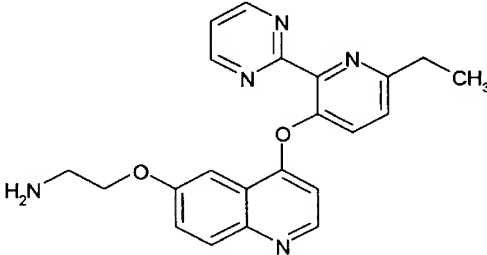
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
170		100	98	
171		100	100	
172		90	49	
173		92	57	
174		100	89	

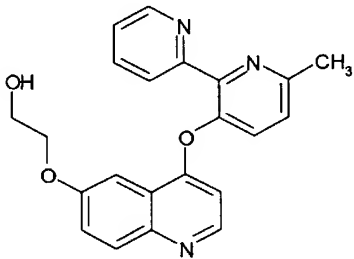
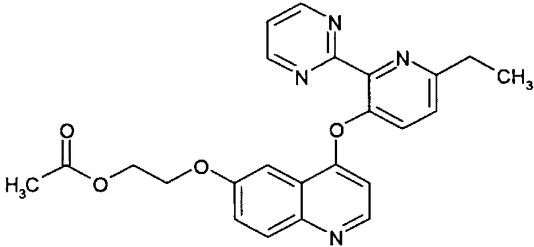
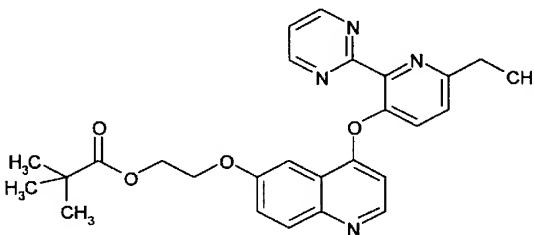
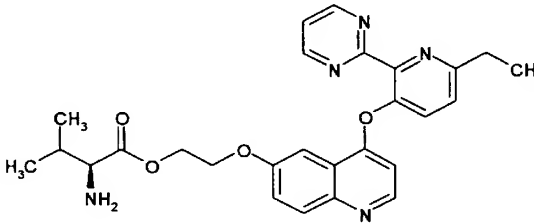
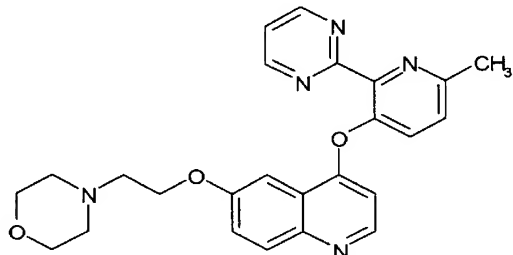
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
175		100	97	
176		100	99	
177		100	98	
178		100	100	
179		100	100	

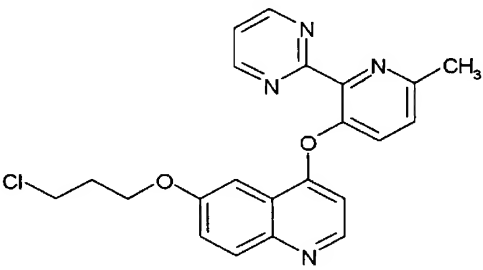
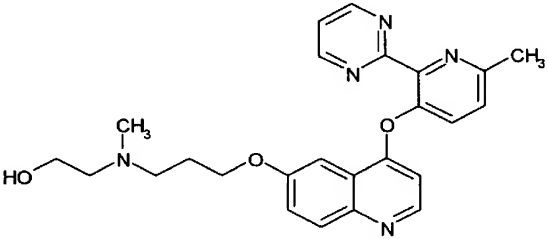
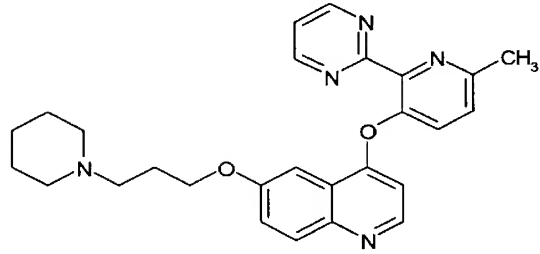
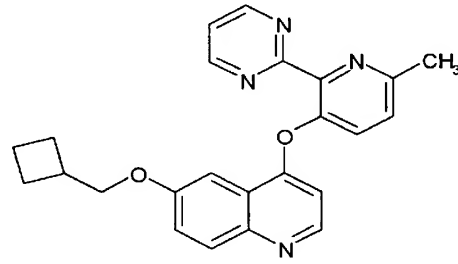
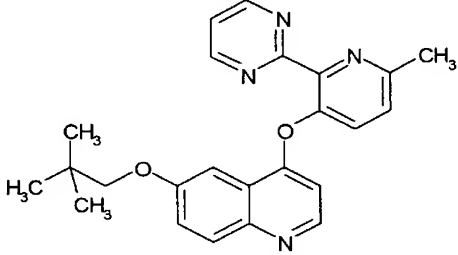
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
180		98	74	
181		100	100	
182		100	99	
183		100	100	
184		100	100	

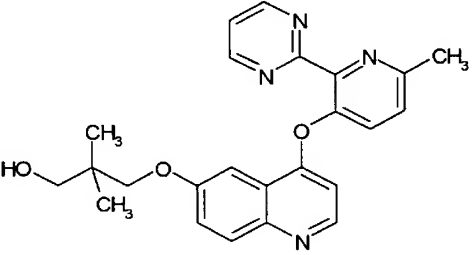
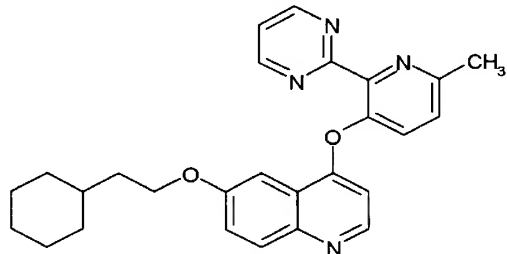
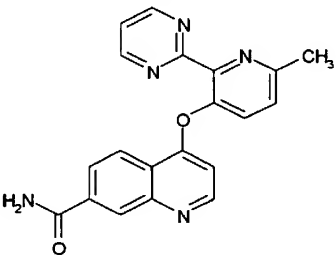
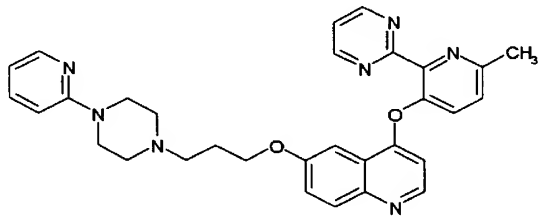
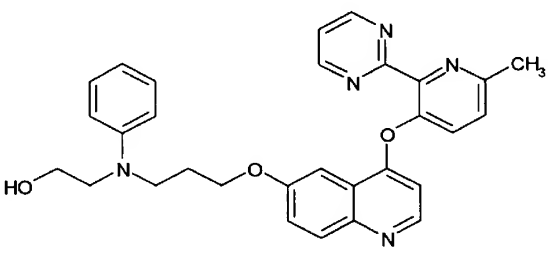
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
185		100	96	
186		100	100	
187		100	100	
188		100	100	
189		99	97	

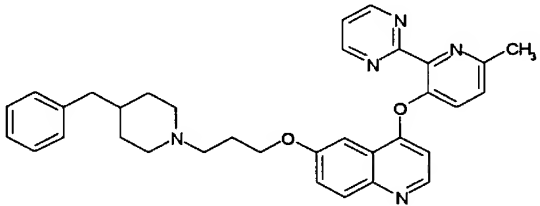
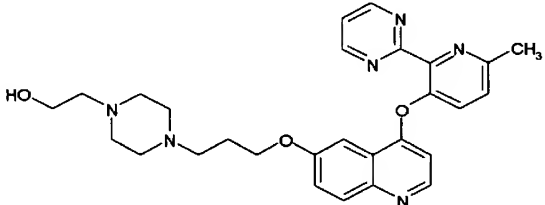
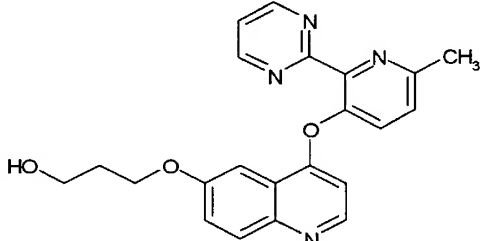
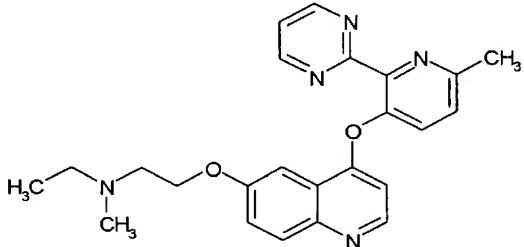
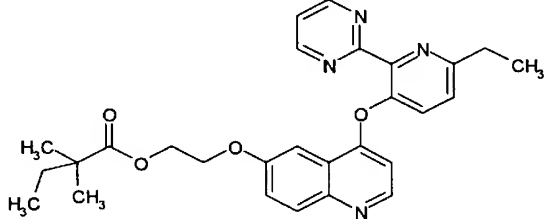
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
190		100	100	
191		100	99	
192		100	97	
193			80	
194			60	

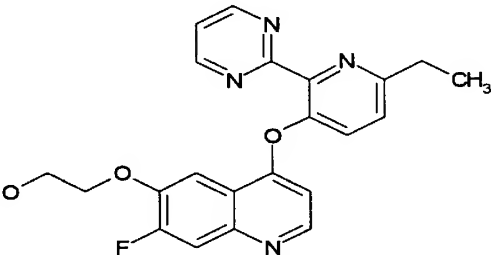
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
200			85	
201			82	
202			86	
203			79	
204			84	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
205			98	
206			89	
207			93	
208			75	
209			54	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
210			87	
211			54	
212			55	
213			98	
214			90	

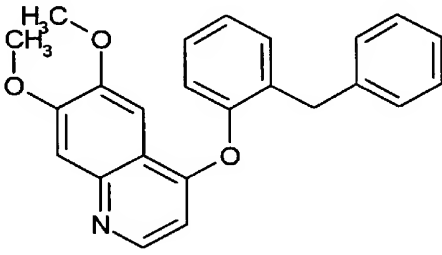
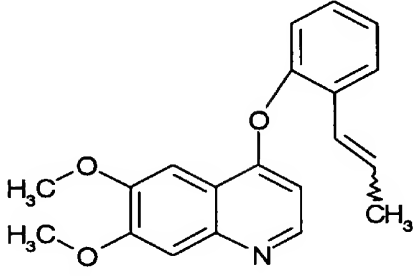
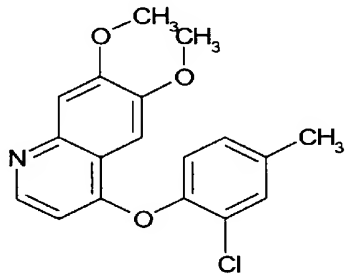
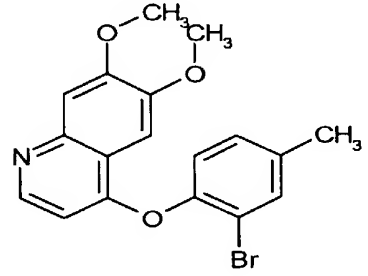
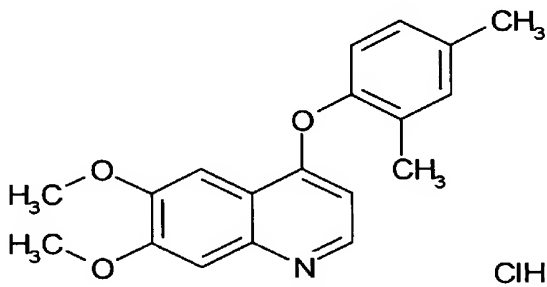
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
215			79	
216			84	
217		100	90	
218		100	84	
219		100	96	

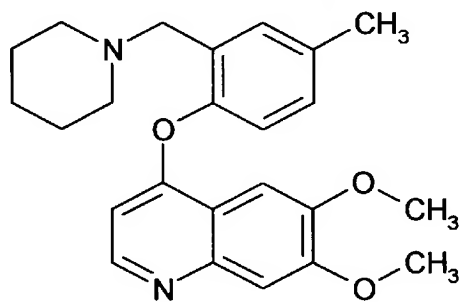
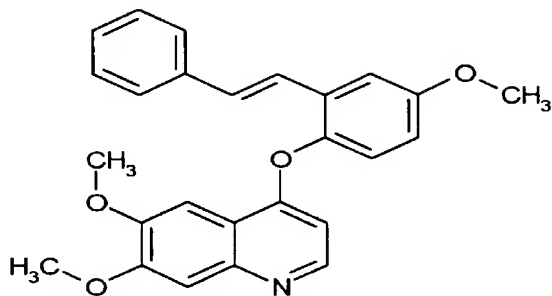
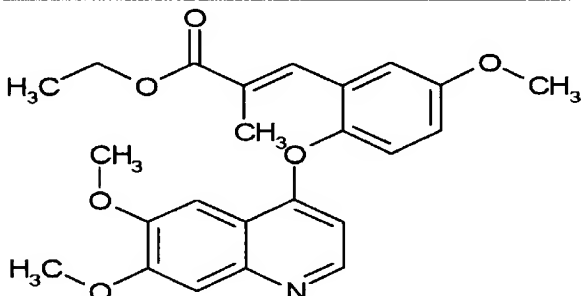
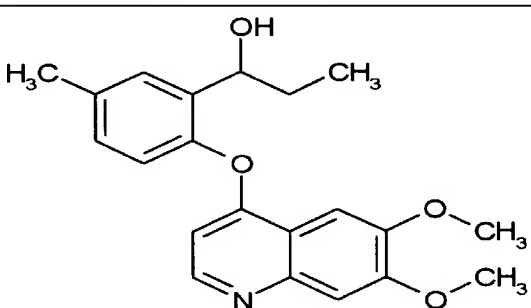
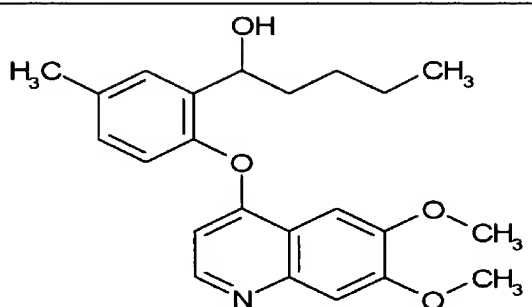
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
220		100	91	
221		79	39	
222		100	91	
223		90	52	
224		100	95	

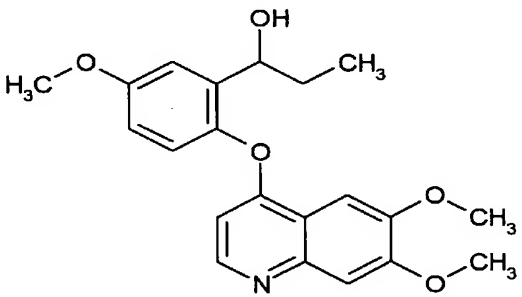
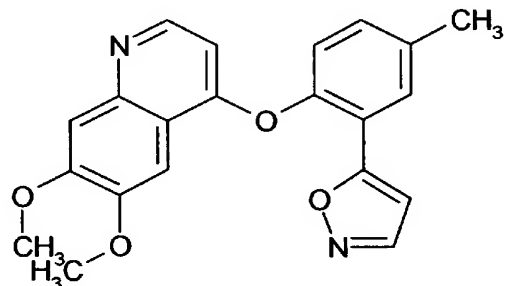
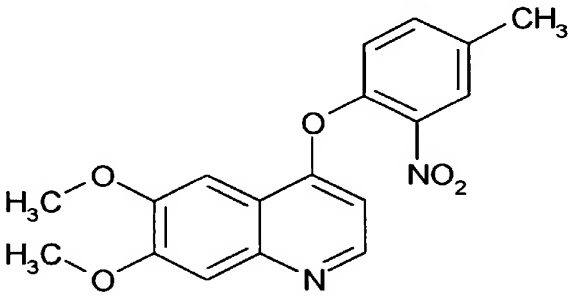
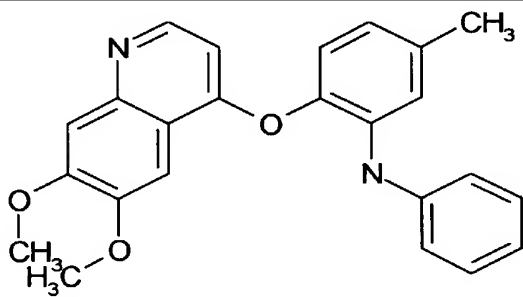
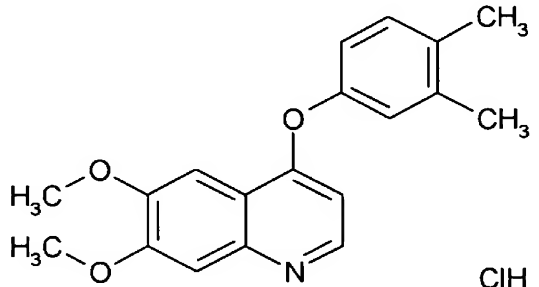
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
225		99	89	

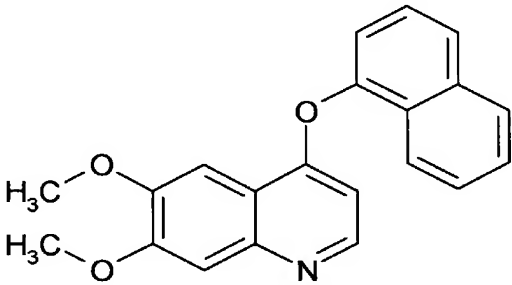
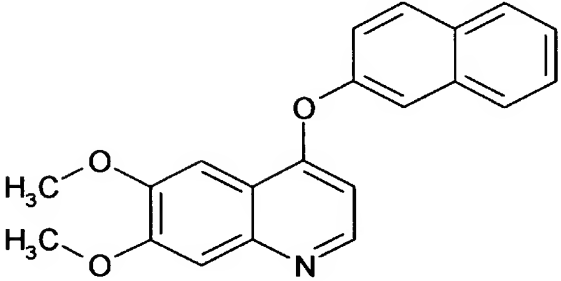
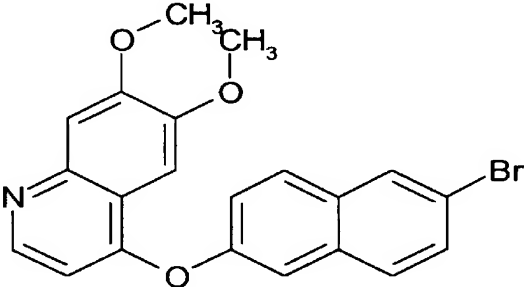
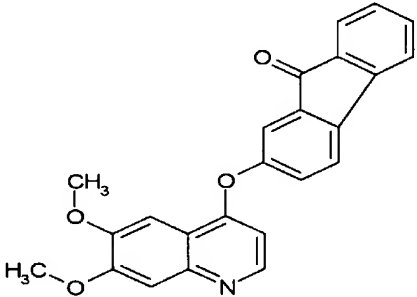
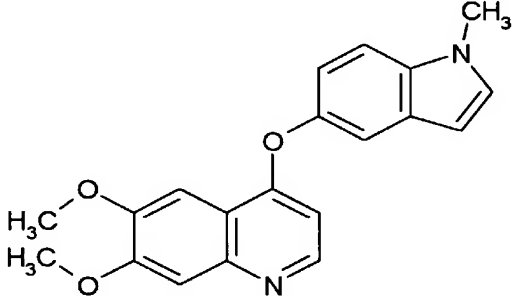
[0540] 表1B:

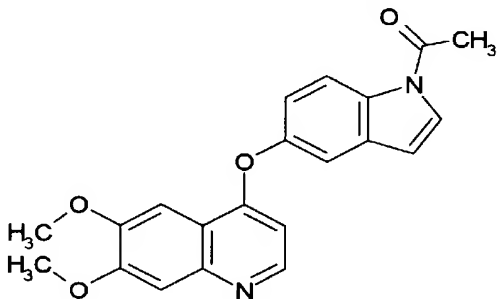
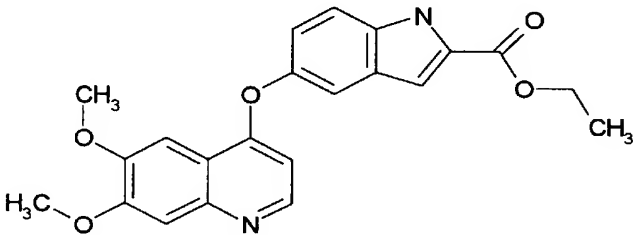
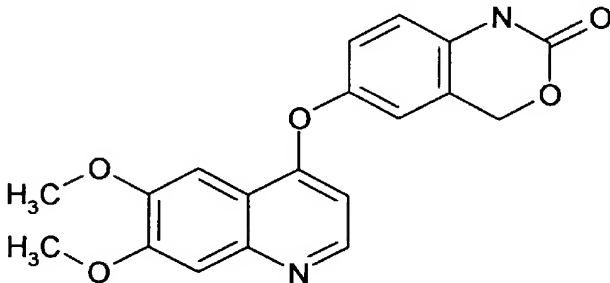
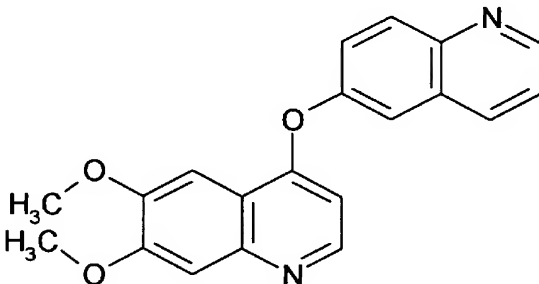
[表1B]

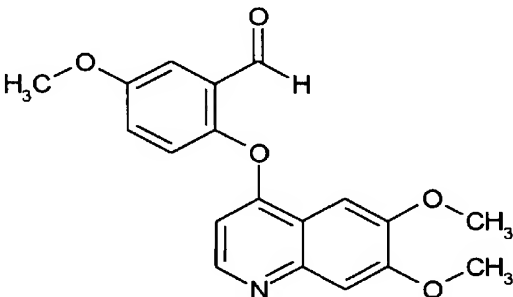
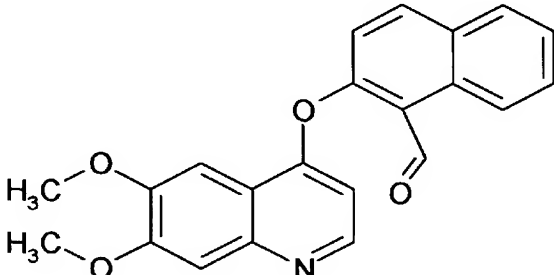
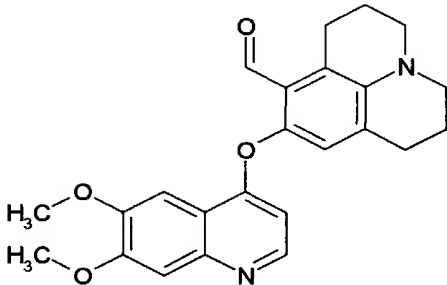
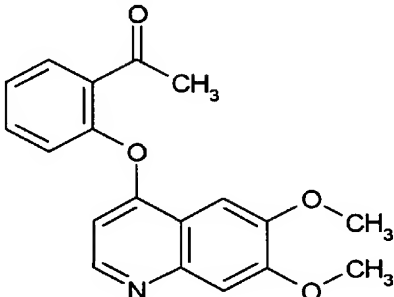
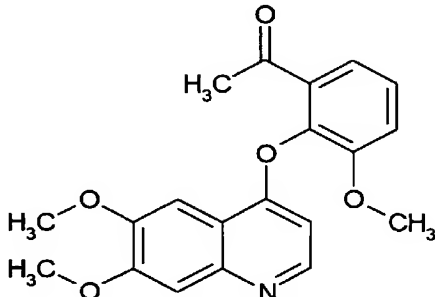
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 1		53	5
r 2		88	13
r 3		75	0
r 4		78	20
r 5	 ClH	56	13

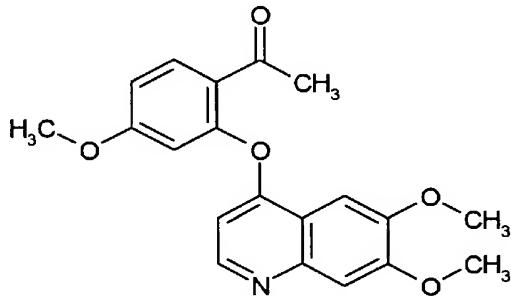
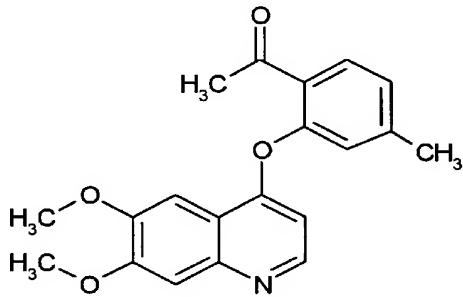
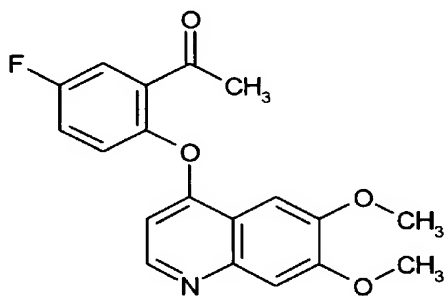
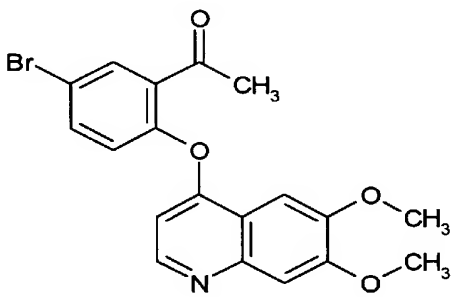
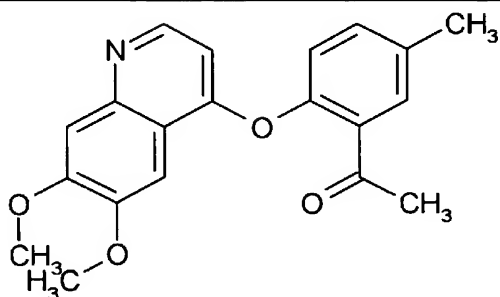
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 6		72	30
r 7		54	13
r 8		59	10
r 9		77	29
r 10		87	38

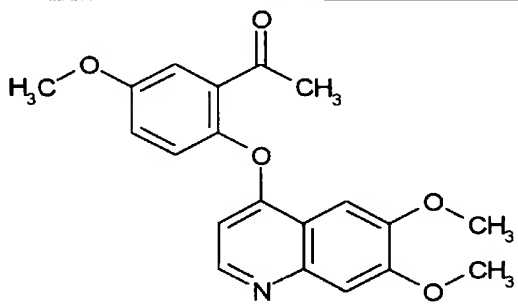
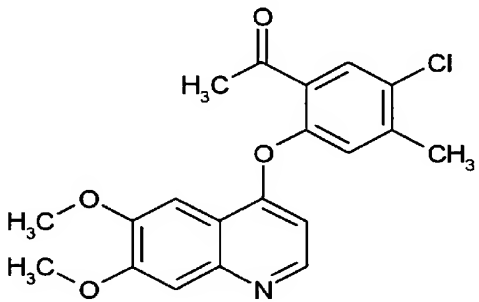
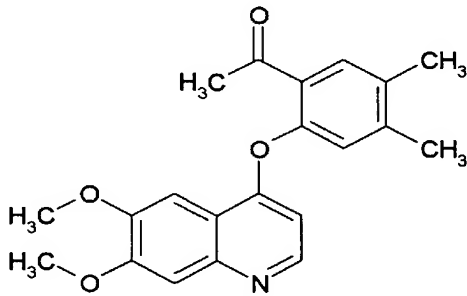
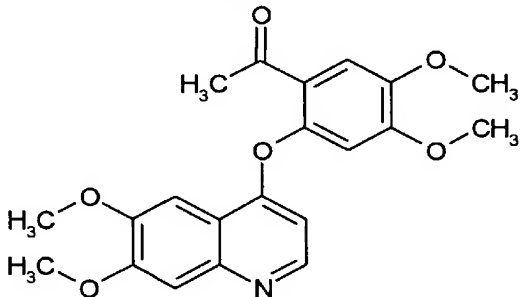
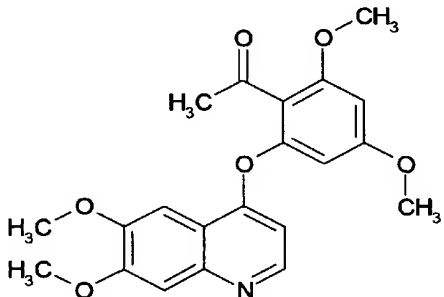
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 11		66	28
r 12		89	21
r 13		78	28
r 14		64	15
r 15	 ClH	84	41

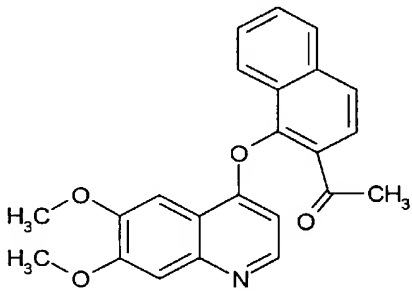
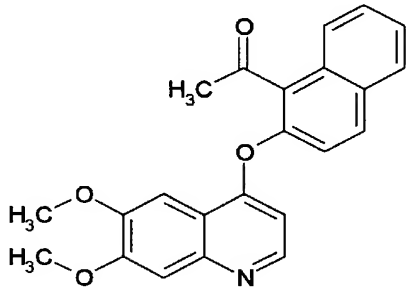
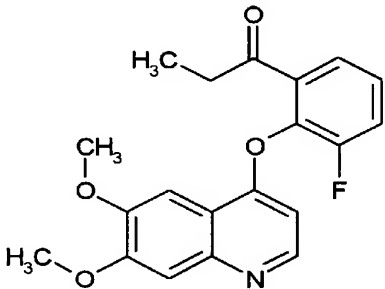
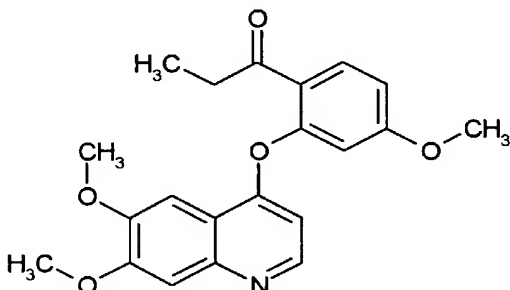
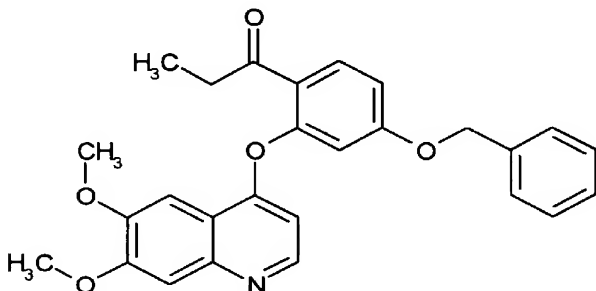
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 16		62	0
r 17		80	15
r 18		69	15
r 19		95	73
r 20		69	19

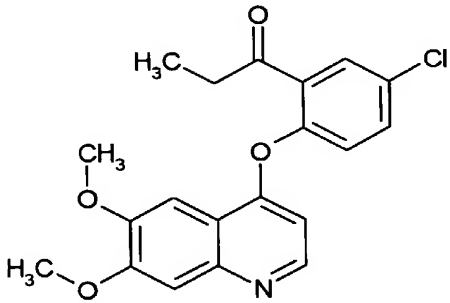
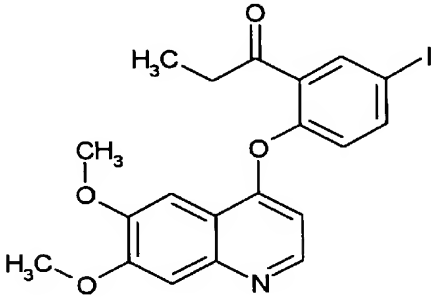
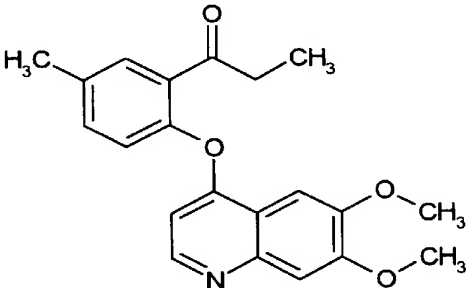
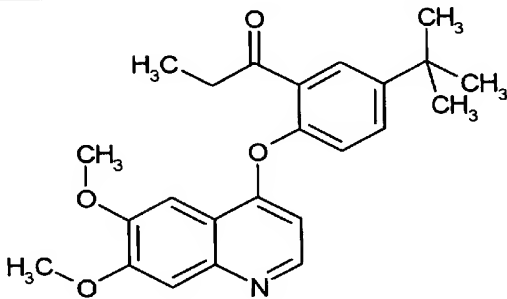
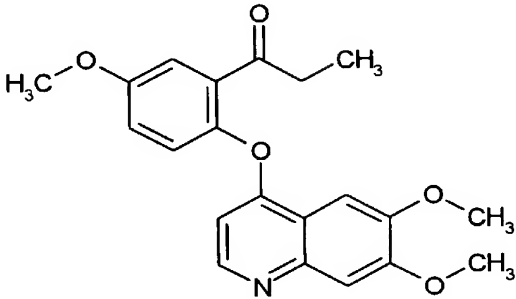
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 21		71	16
r 22		81	11
r 23		91	56
r 24		91	66
r 25			

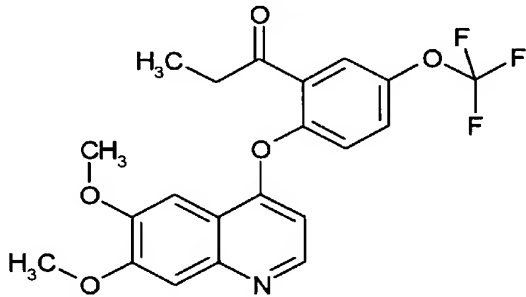
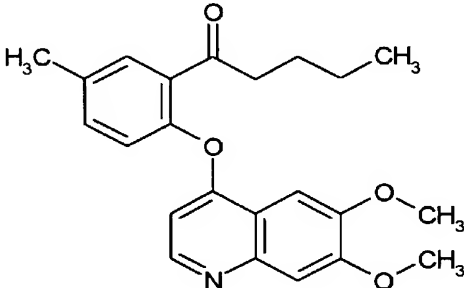
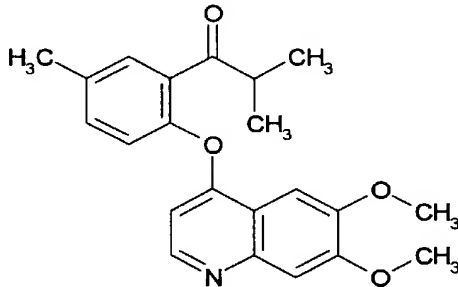
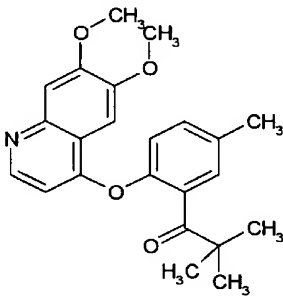
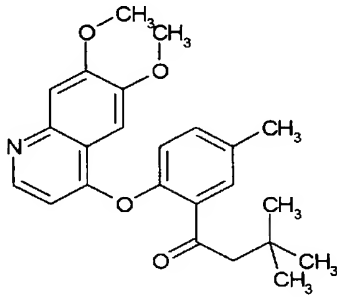
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 26		73	20
r 27		93	0
r 28		53	0
r 29		67	0
r 30		61	0

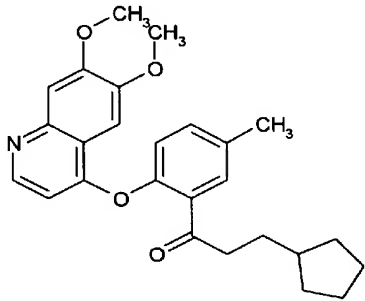
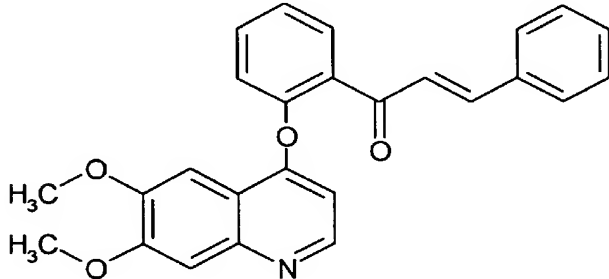
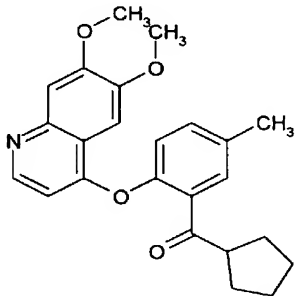
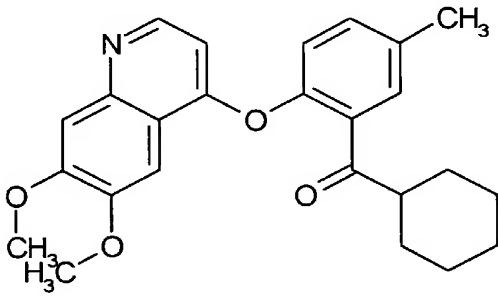
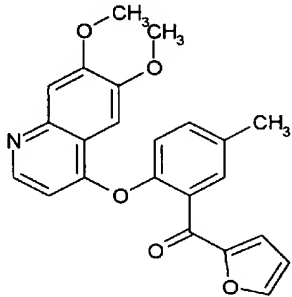
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 31		98	49
r 32		98	81
r 33		94	27
r 34		78	0
r 35		89	49

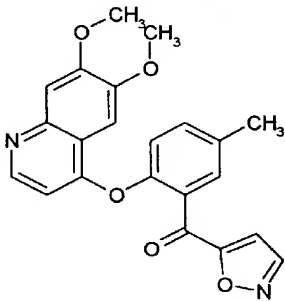
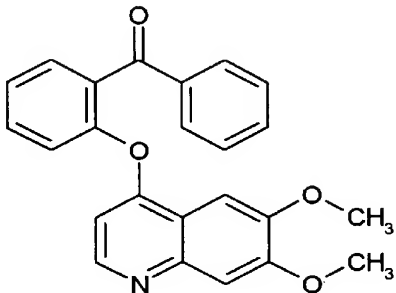
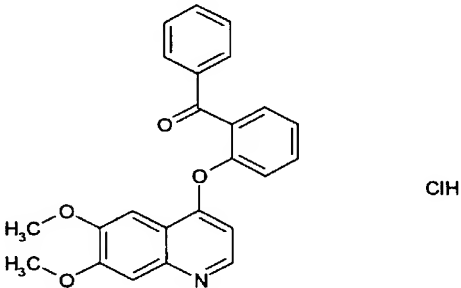
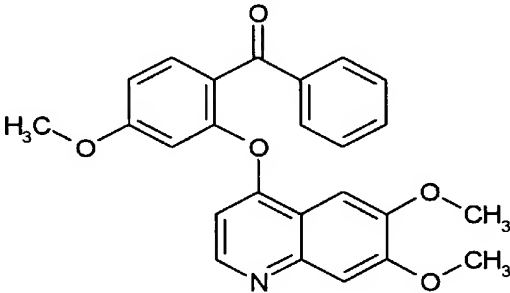
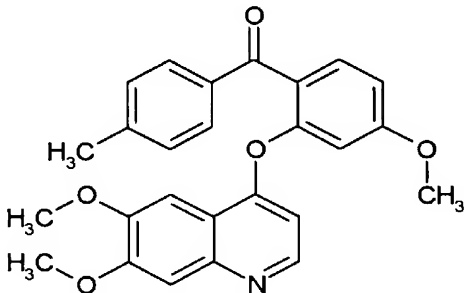
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 36		100	95
r 37		100	94
r 38		100	98
r 39		91	0
r 40		83	12

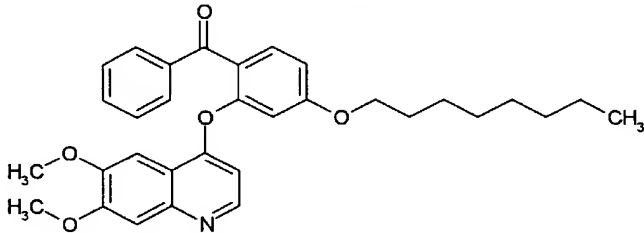
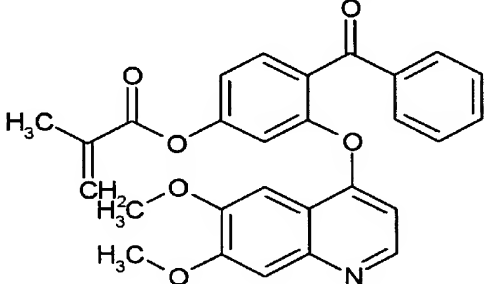
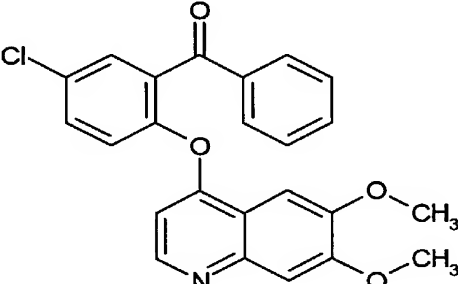
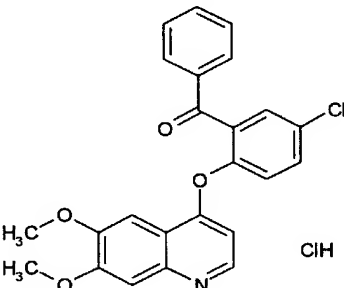
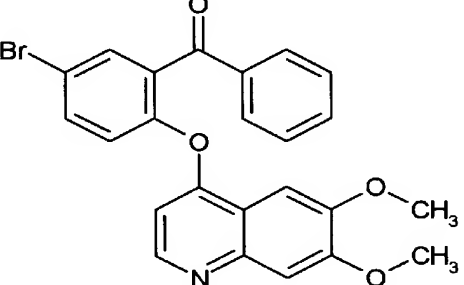
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 41		97	57
r 42		93	90
r 43		66	0
r 44		100	97
r 45		67	0

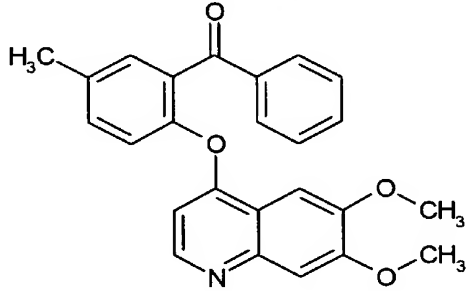
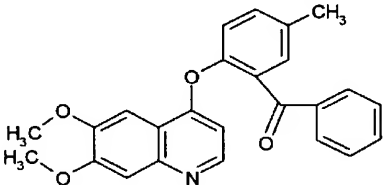
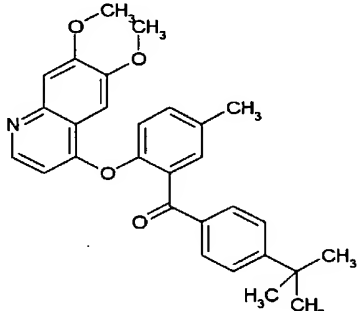
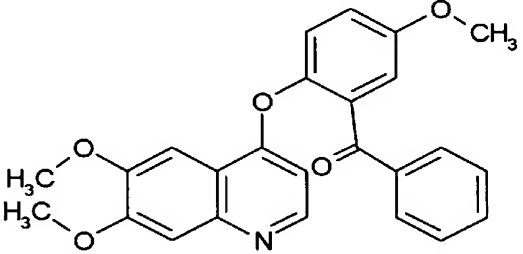
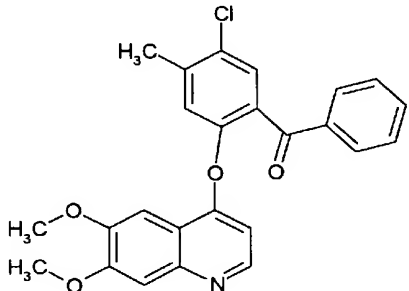
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 46		100	70
r 47		98	45
r 48		100	98
r 49		62	0
r 50		100	100

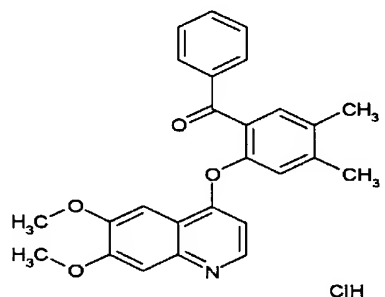
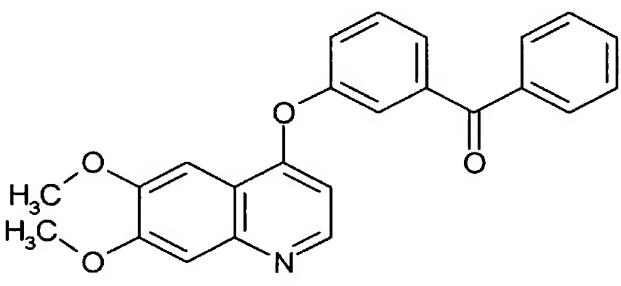
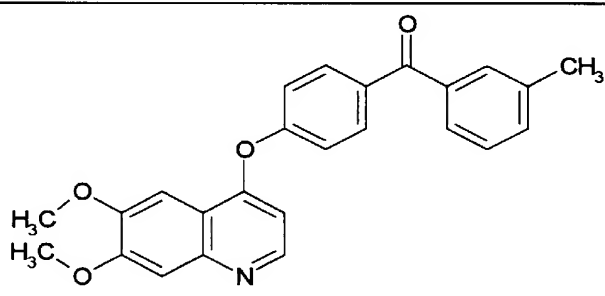
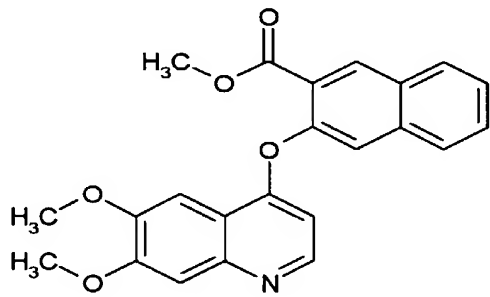
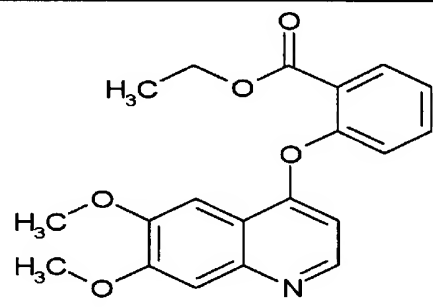
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 51		99	71
r 52		100	97
r 53		100	97
r 54		73	13
r 55		98	53

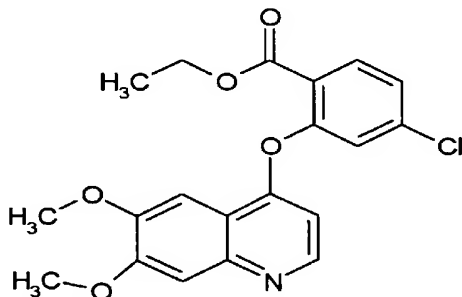
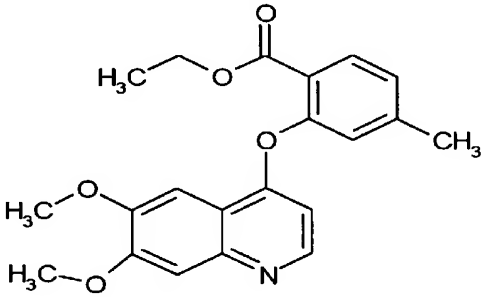
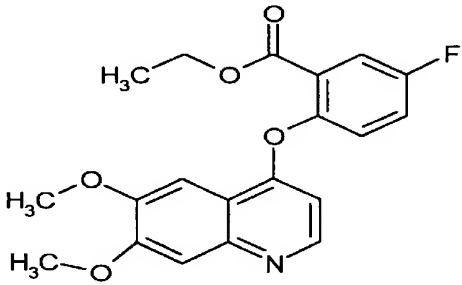
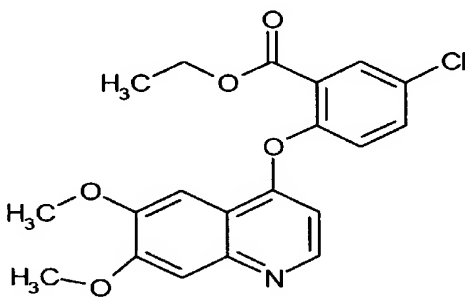
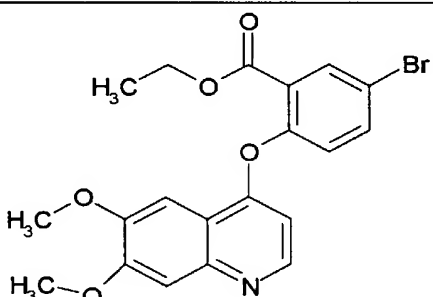
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 56		84	0
r 57		55	10
r 58		100	90
r 59		99	65
r 60		98	63

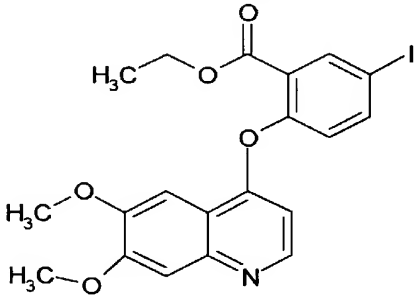
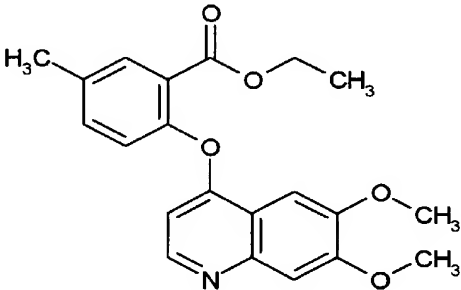
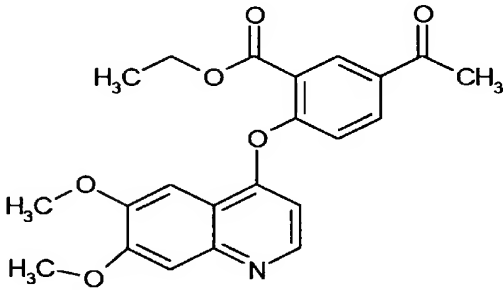
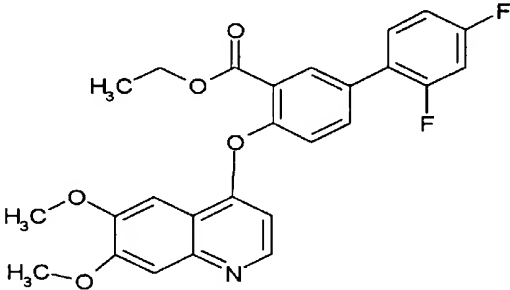
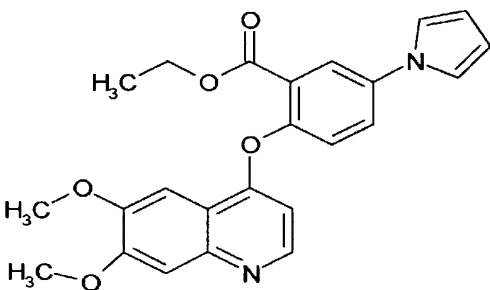
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 61		98	61
r 62		85	43
r 63		91	57
r 64		98	67
r 65		100	58

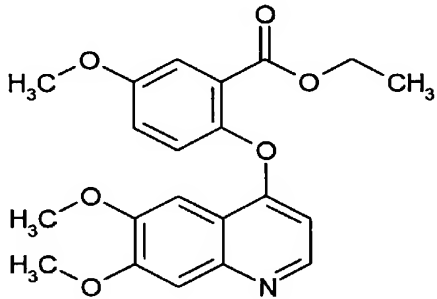
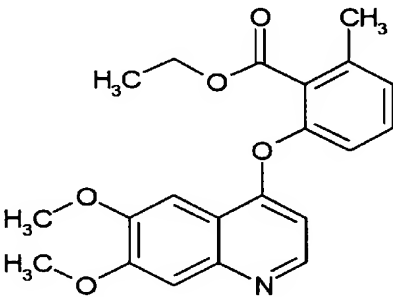
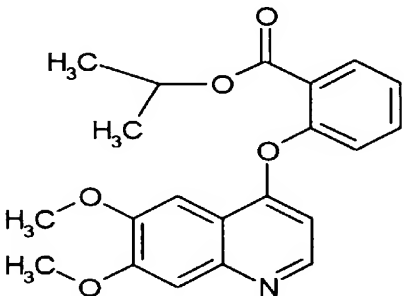
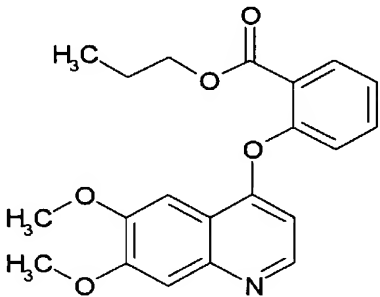
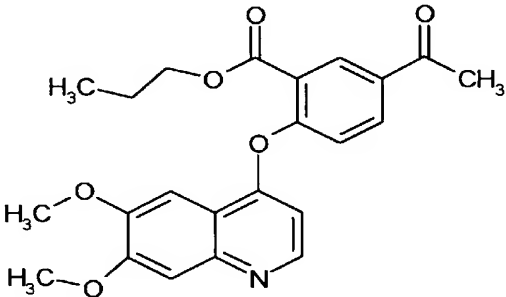
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 66		86	22
r 67		93	4
r 68		100	89
r 69		100	100
r 70		100	73

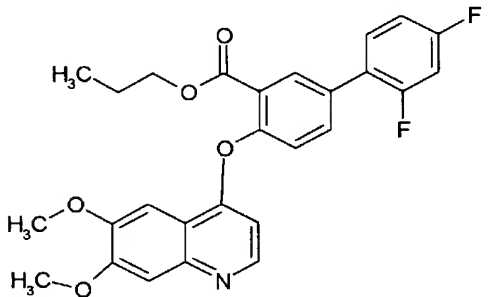
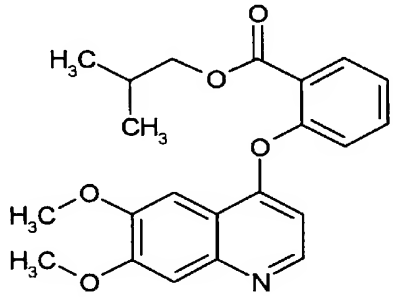
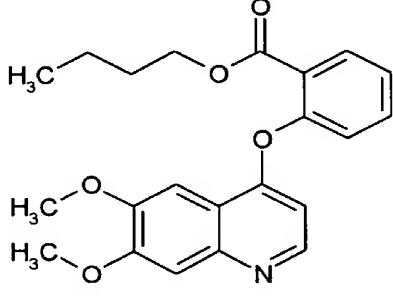
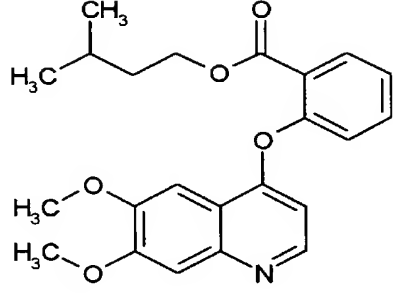
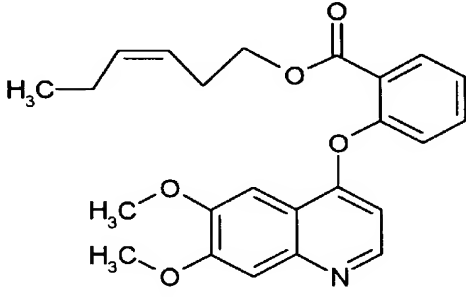
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 71		100	79
r 72	 CH	100	98
r 73		81	24
r 74		84	27
r 75		100	97

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 76	 ClH	100	95
r 77		46	0
r 78		57	0
r 79		100	97
r 80		95	62

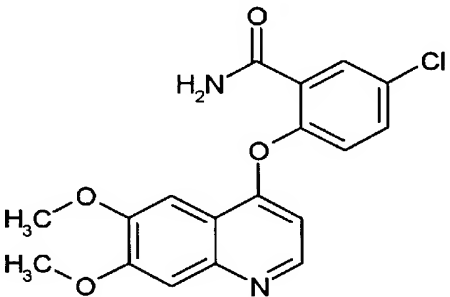
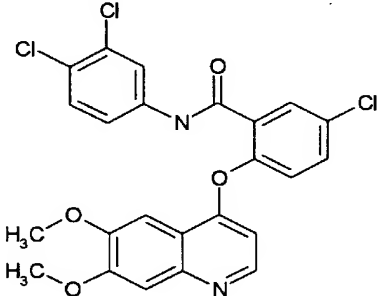
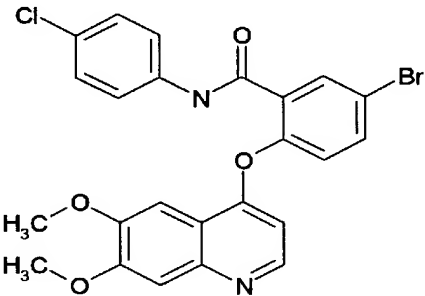
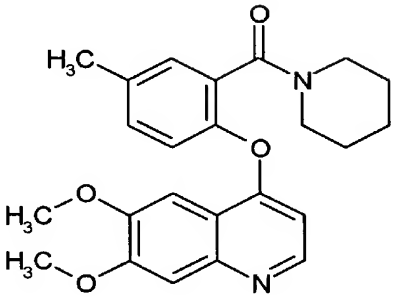
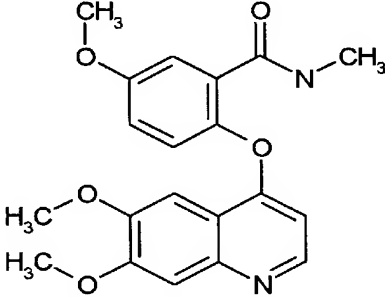
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 81		100	91
r 82		99	90
r 83		81	41
r 84		100	84
r 85		100	87

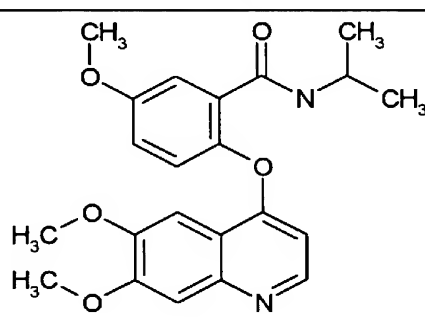
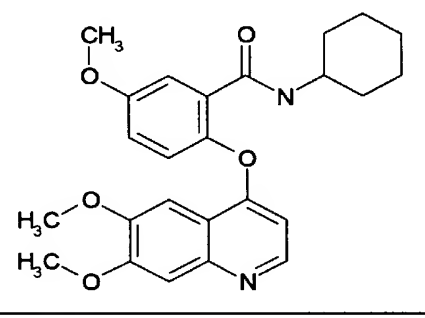
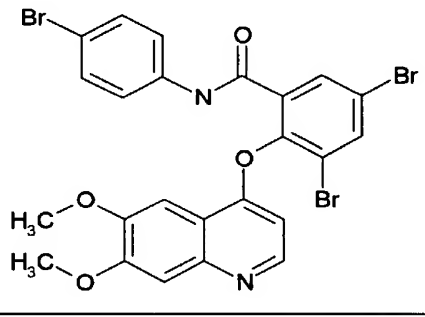
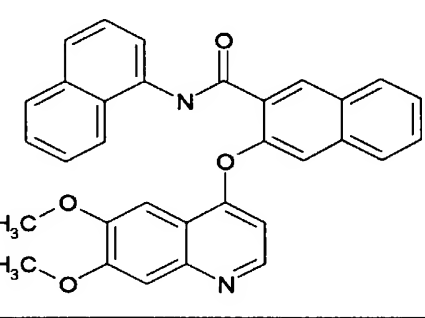
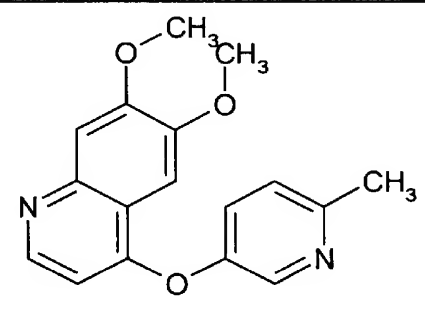
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 86		99	68
r 87		99	84
r 88		94	70
r 89		63	20
r 90		95	54

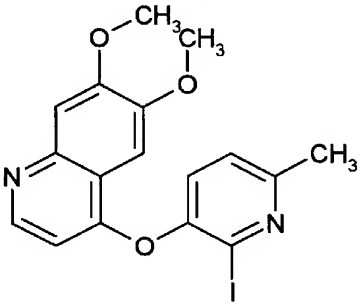
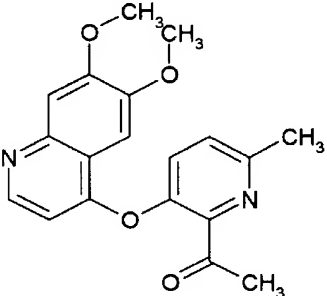
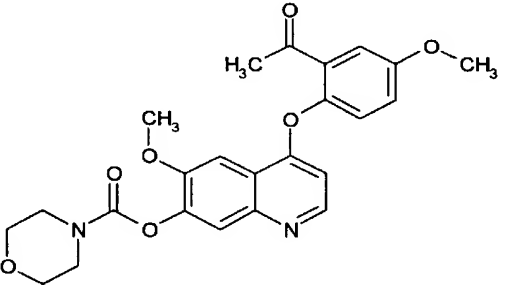
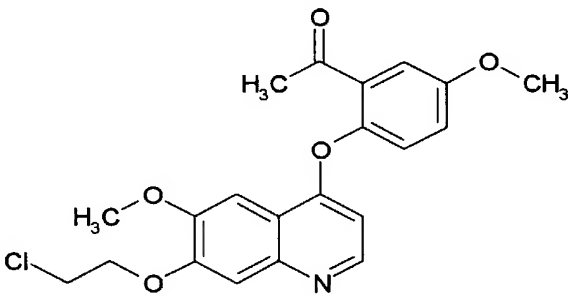
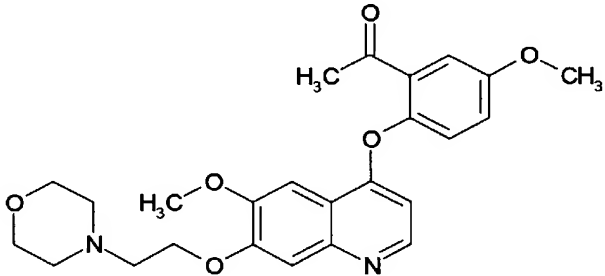
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 91		100	96
r 92		82	25
r 93		88	44
r 94		97	39
r 95		96	67

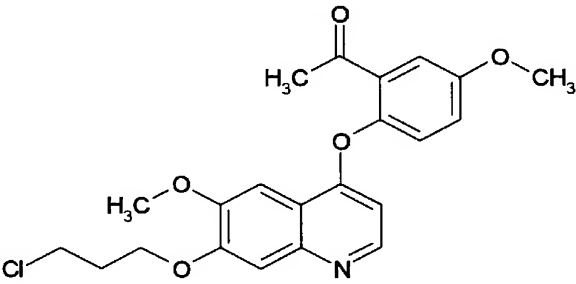
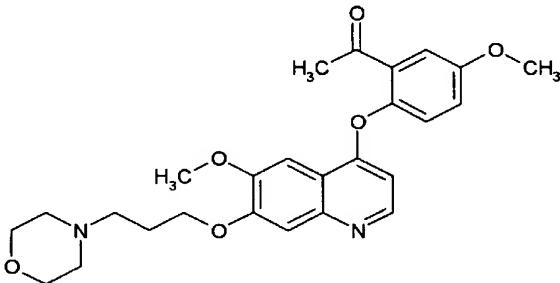
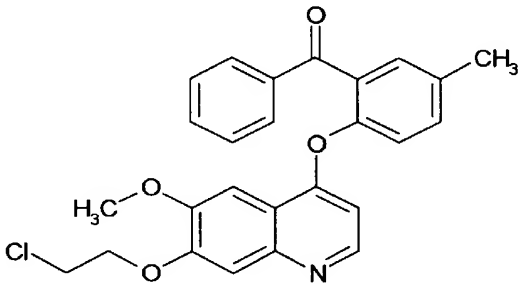
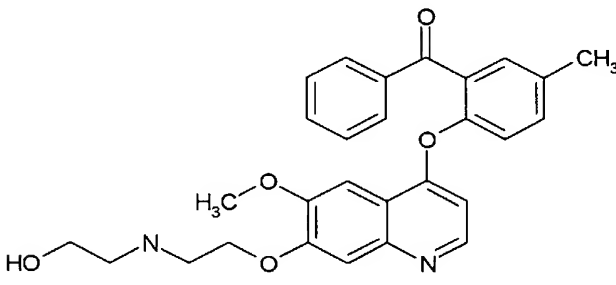
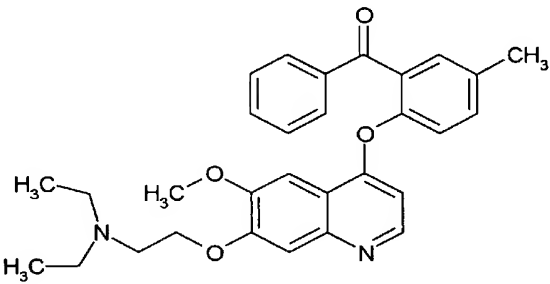
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 96		65	19
r 97		92	14
r 98		93	4
r 99		92	7
r 100		82	0

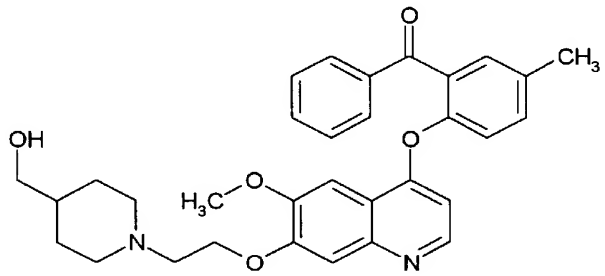
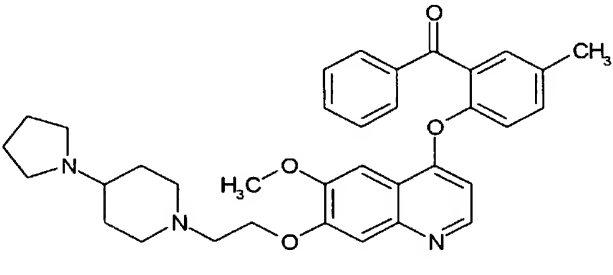
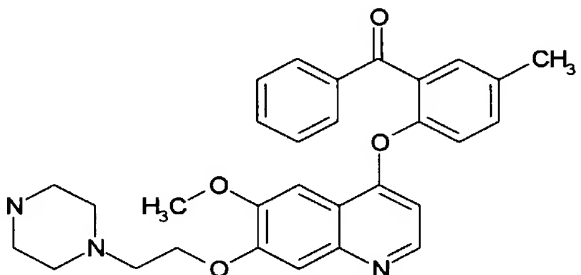
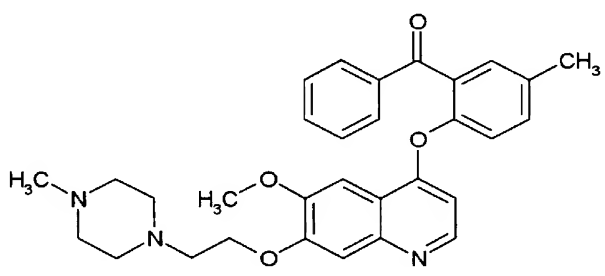
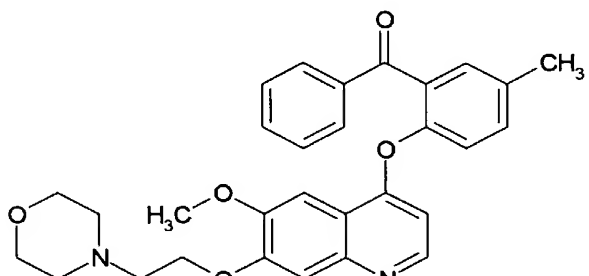
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 101		64	0
r 102		95	33
r 103		84	20
r 104		58	0
r 105		88	17

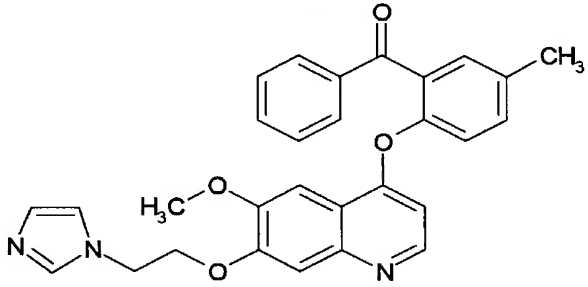
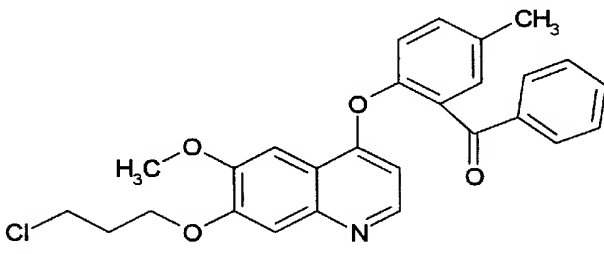
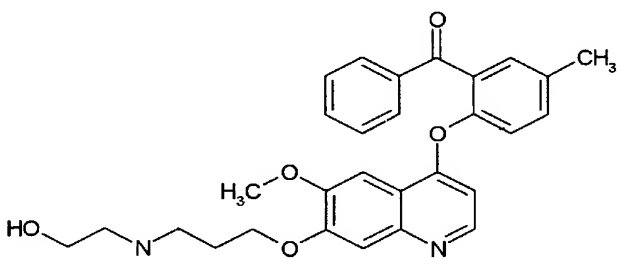
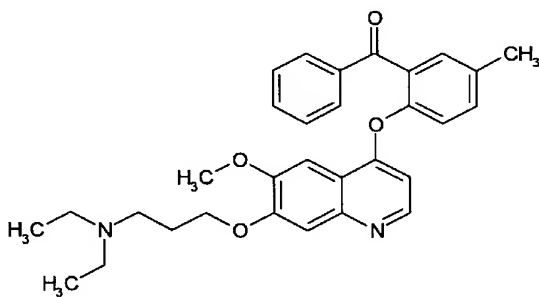
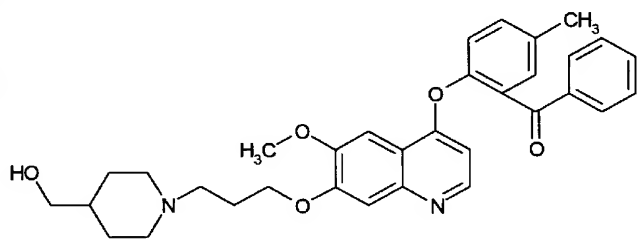
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 106		80	9
r 107		82	0
r 108		73	0
r 109		66	5
r 110		93	55

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 111		92	29
r 112		91	44
r 113		96	0
r 114		96	0
r 115		97	74

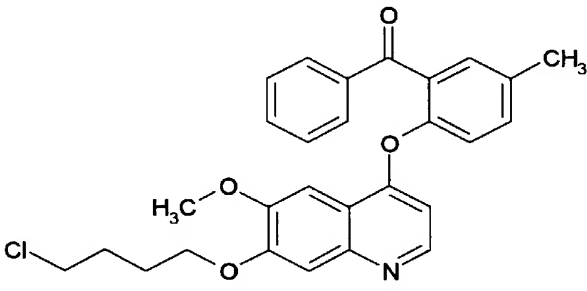
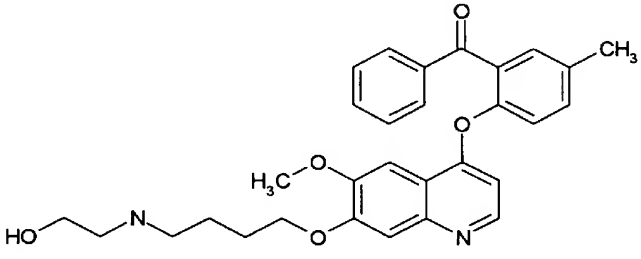
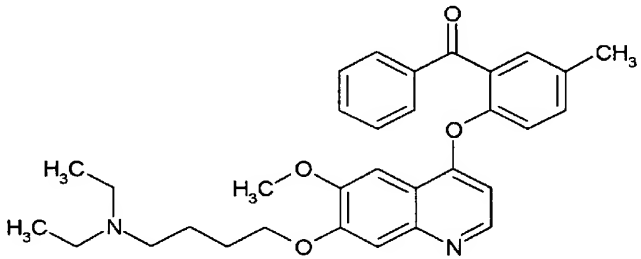
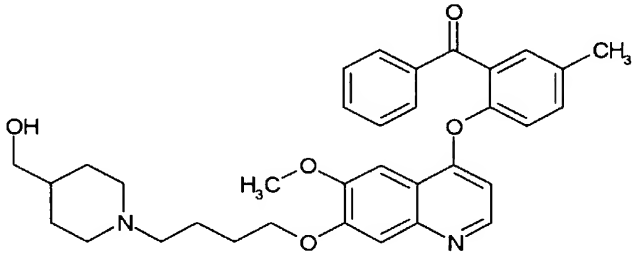
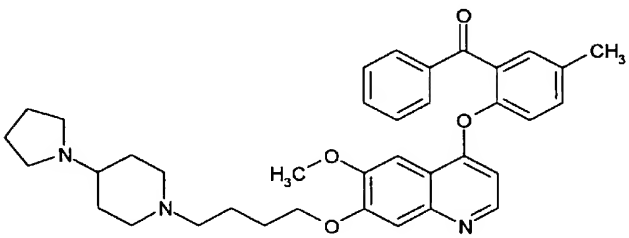
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 116		100	99
r 117		98	84
r 118		100	97
r 119		97	96
r 120		100	94

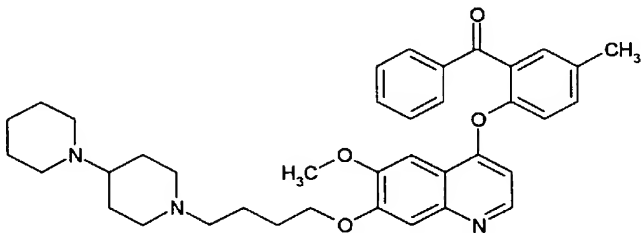
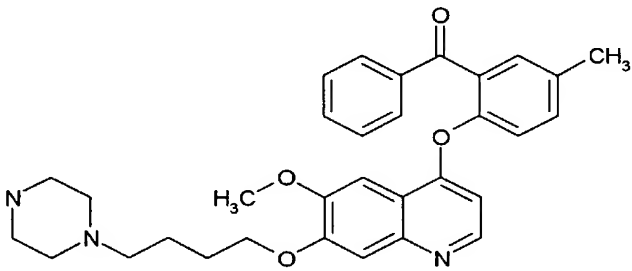
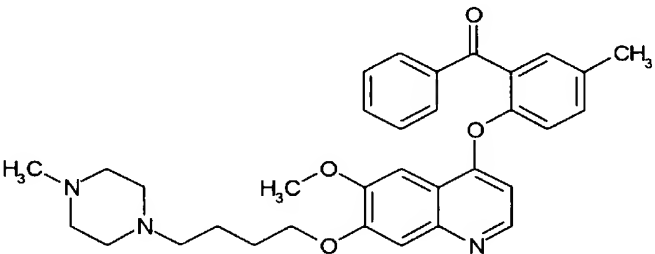
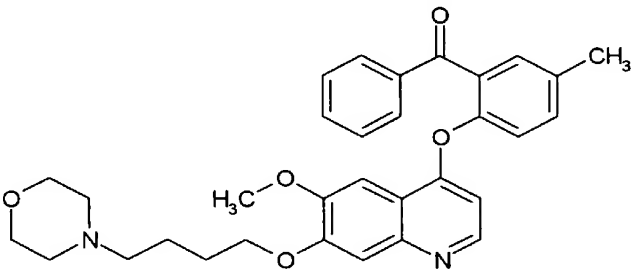
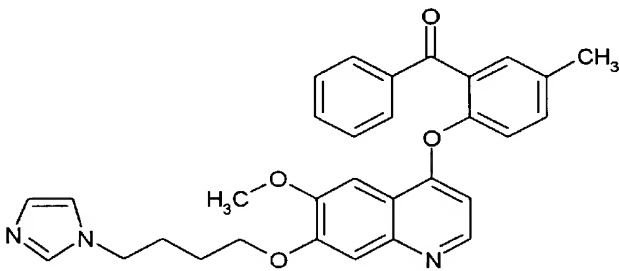
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 121		100	100
r 122		100	100
r 123		100	98
r 124		100	99
r 125		100	98

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 126		100	100
r 127		100	99
r 128		100	100
r 129		100	100
r 130		100	90

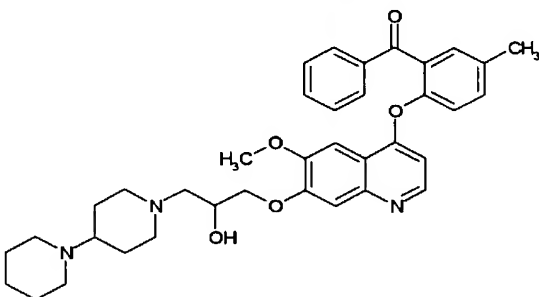
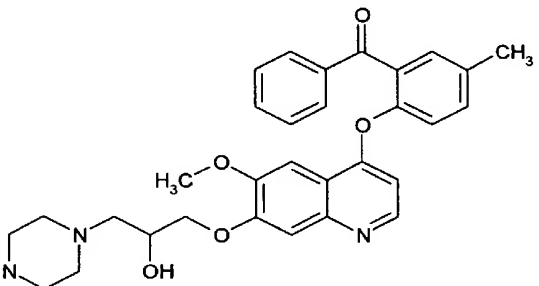
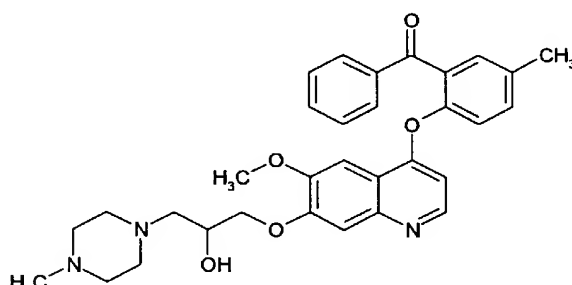
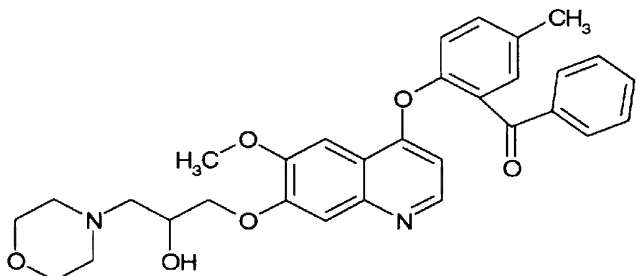
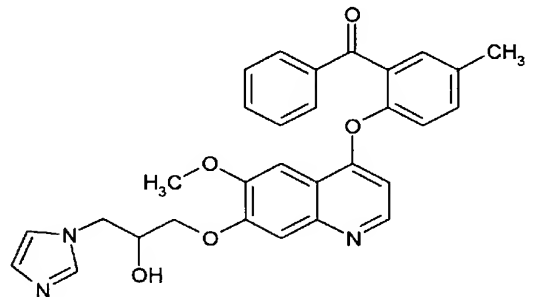
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 131		100	96
r 132		99	72
r 133		100	100
r 134		100	100
r 135		100	100

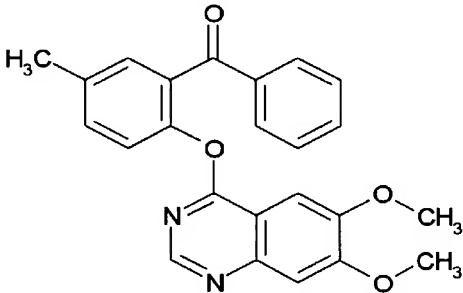
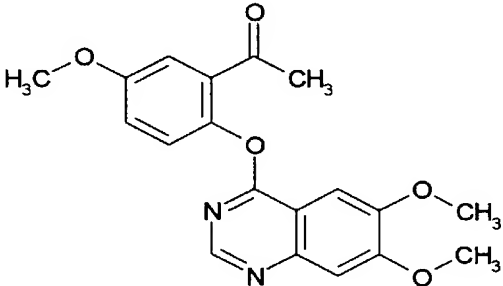
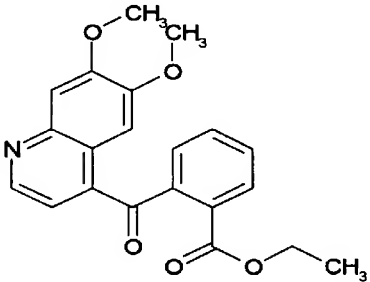
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 136		100	90
r 137		100	100
r 138		100	96
r 139		100	99
r 140		100	85

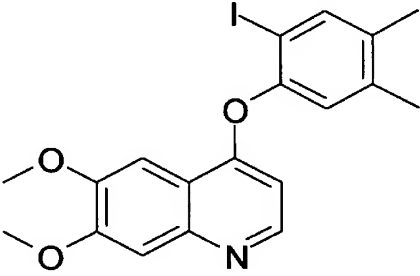
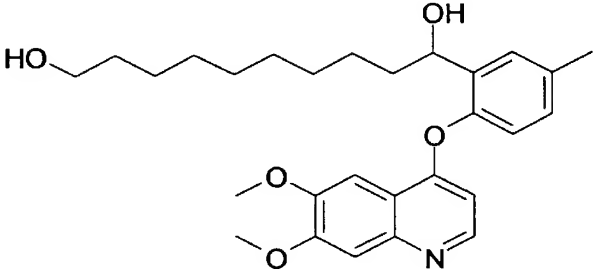
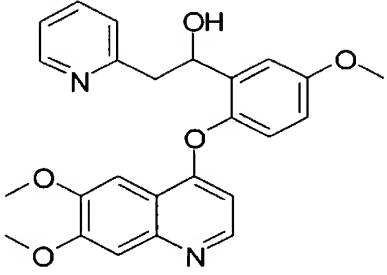
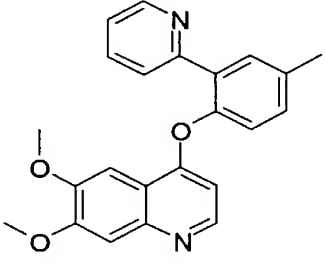
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 141		89	55
r 142		100	100
r 143		100	97
r 144		100	99
r 145		100	87

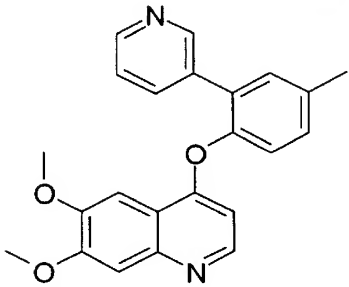
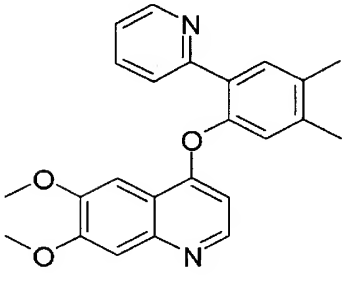
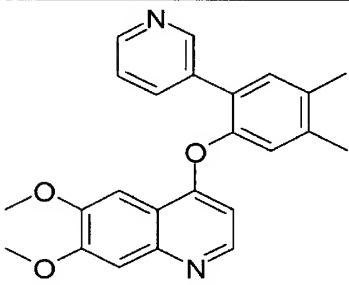
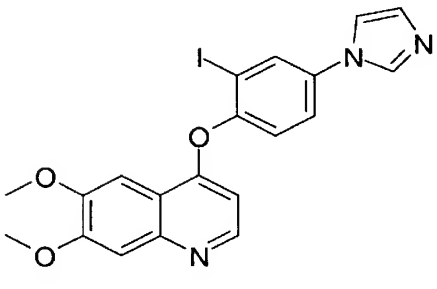
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 146		100	64
r 147		100	98
r 148		100	99
r 149		100	96
r 150		100	97

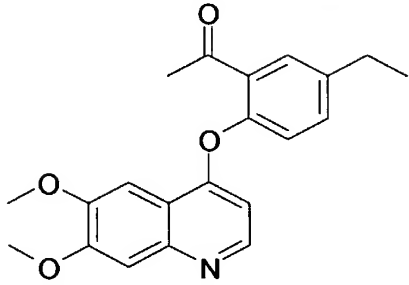
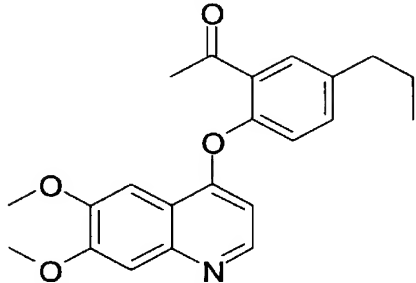
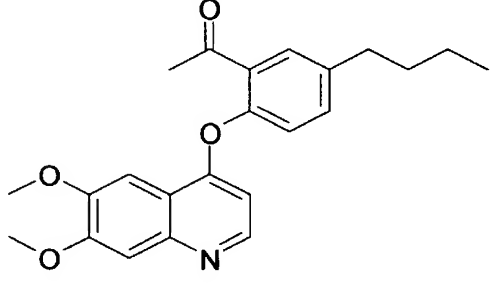
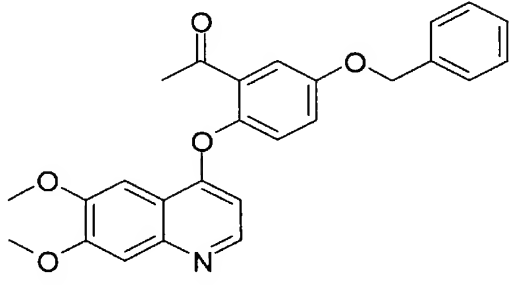
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 151		100	95
r 152		100	99
r 153		100	100
r 154		100	99
r 155		100	100

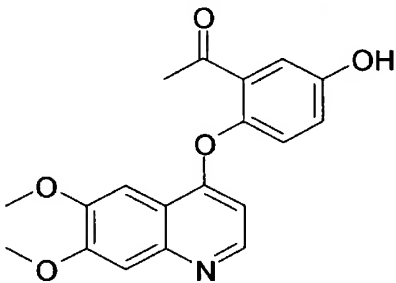
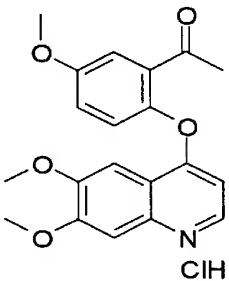
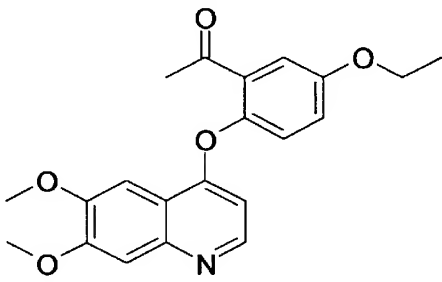
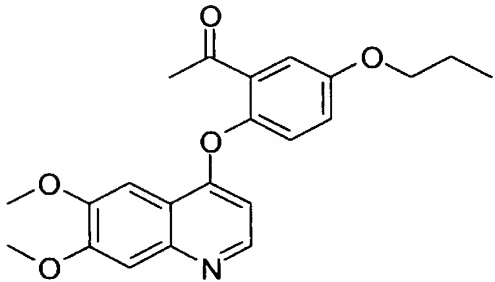
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 156		100	99
r 157		100	100
r 158		100	100
r 159		100	98
r 160		100	98

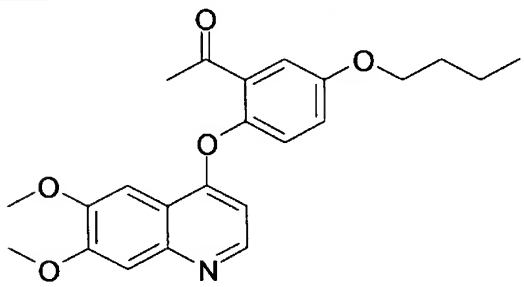
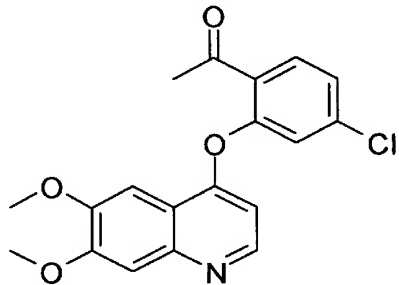
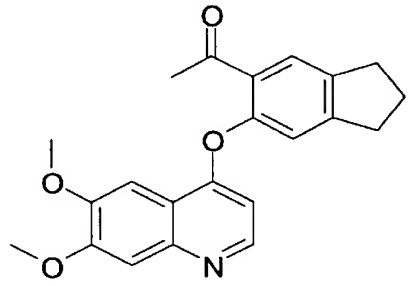
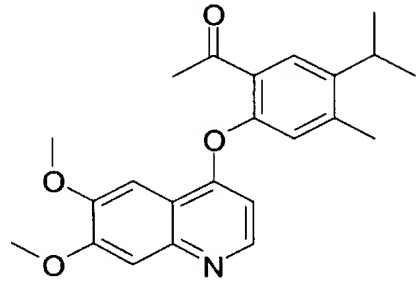
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 161		83	25
r 162		54	5
r 163		67	3

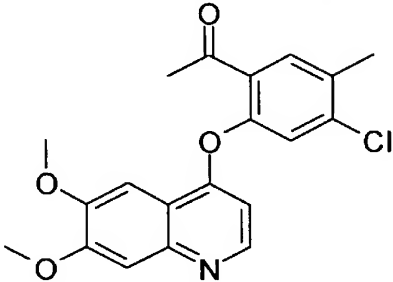
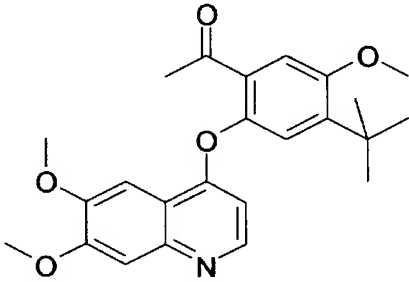
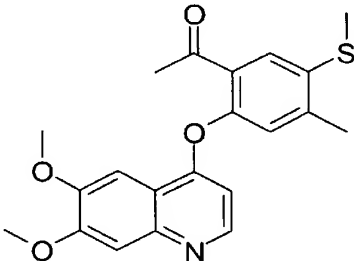
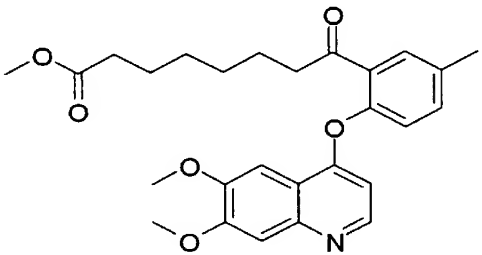
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 164		98	54	
r 165		89	38	
r 166		67	24	
r 167		100	98	

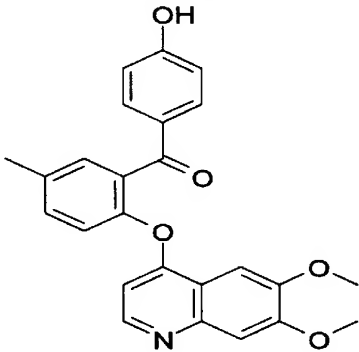
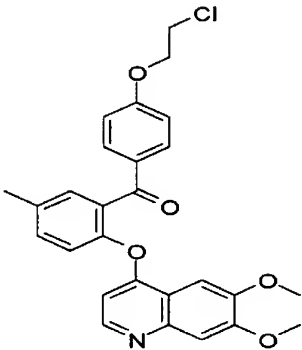
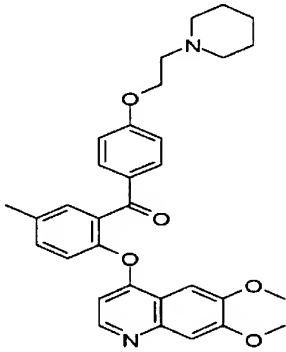
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 168		74	22	
r 169		100	99	
r 170		100	76	
r 171		76	11	

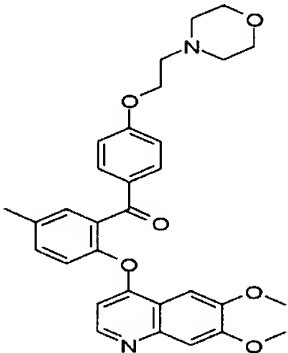
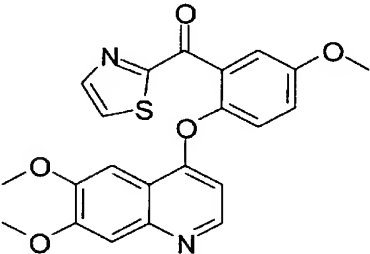
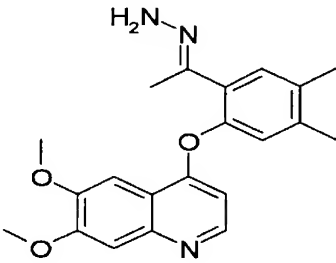
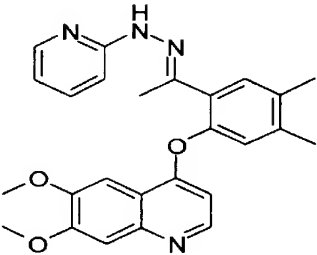
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 172		99	82	
r 173		100	83	
r 174		96	57	
r 175		60	13	

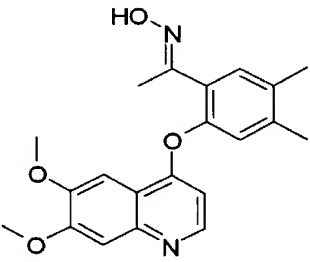
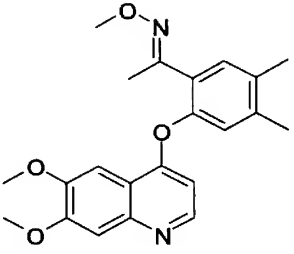
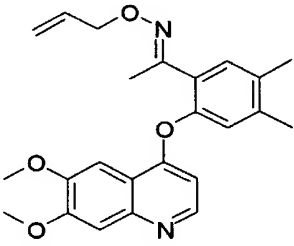
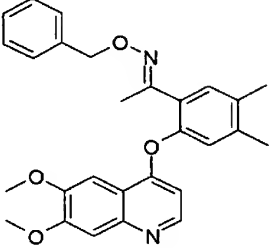
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 176		67	32	
r 177		100	94	
r 178		97	66	
r 179		68	18	

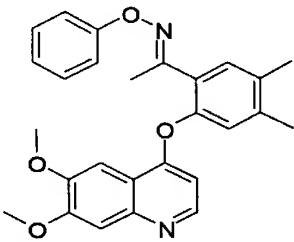
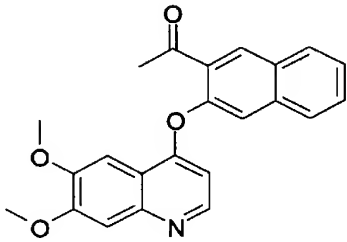
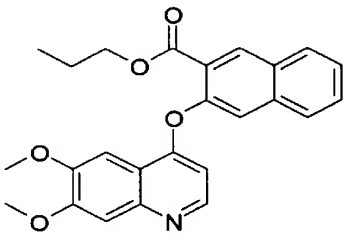
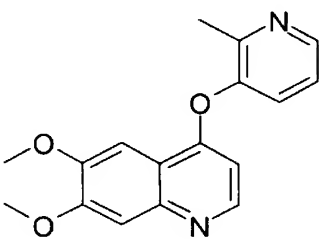
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 180		55	-2	
r 181		82	42	
r 182		96	57	
r 183		100	82	

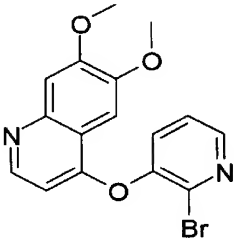
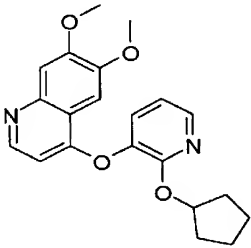
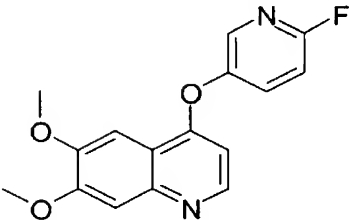
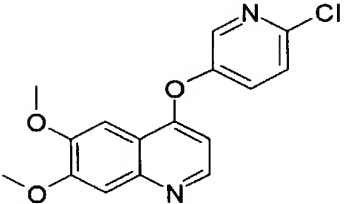
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 184		100	100	
r 185		59	11	
r 186		100	76	
r 187		91	35	

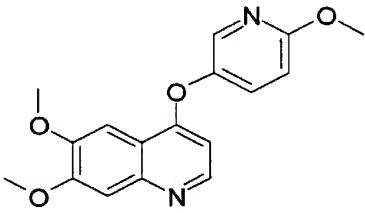
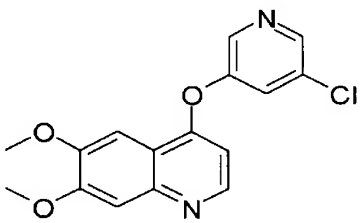
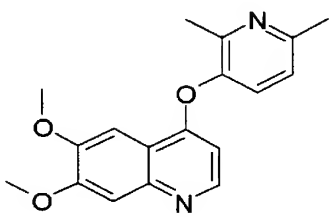
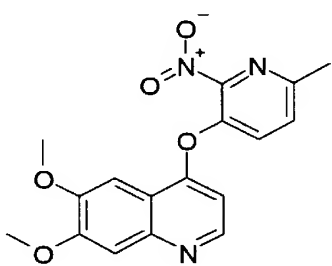
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 188		100	80	
r 189		100	86	
r 190		86	30	

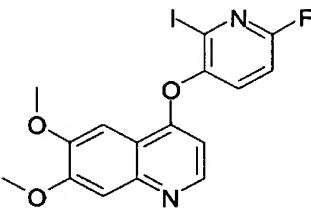
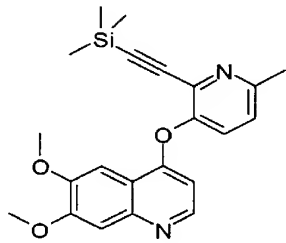
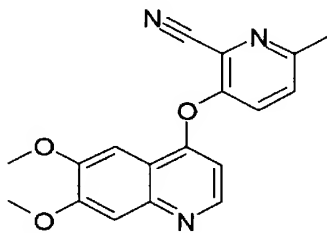
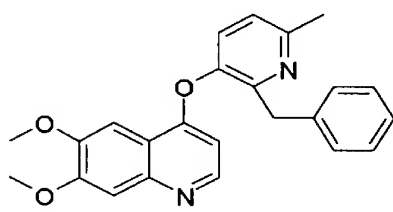
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 191		93	39	
r 192		99	79	
r 193		99	74	
r 194		94	47	

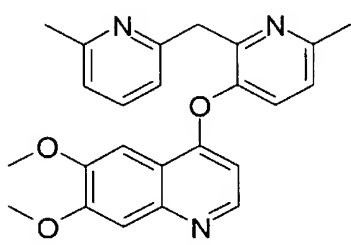
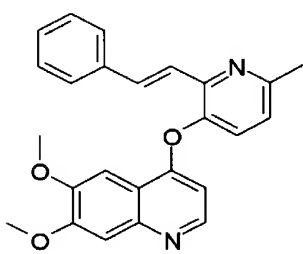
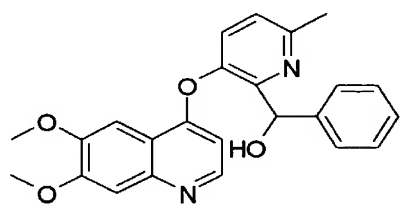
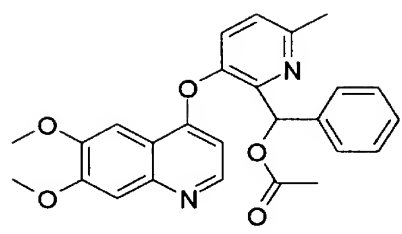
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 195		100	99	
r 196		83	41	
r 197		88	40	
r 198		80	32	

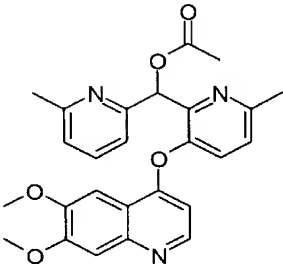
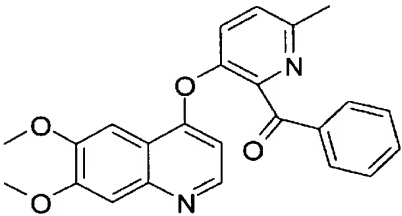
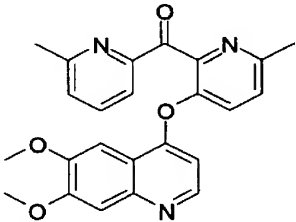
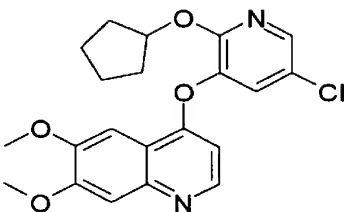
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 199		59	14	
r 200		100	94	
r 201		100	79	
r 202		54	20	

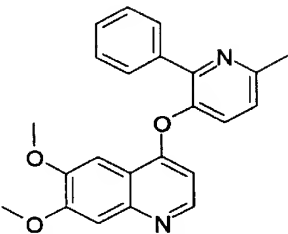
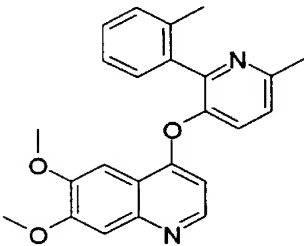
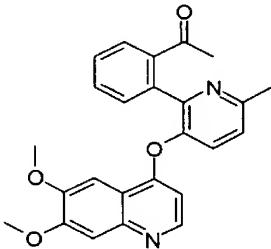
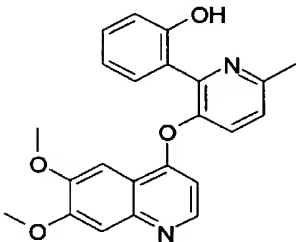
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 203		52	19	
r 204		77	14	
r 205		57	26	
r 206		94	69	

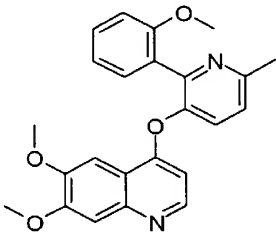
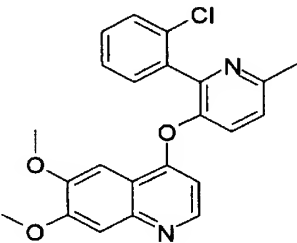
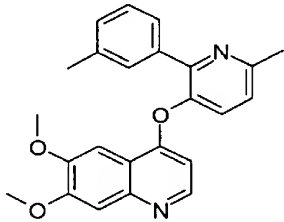
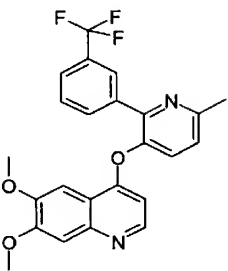
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 207		99	77	
r 208		73	18	
r 209		100	99	
r 210		80	45	

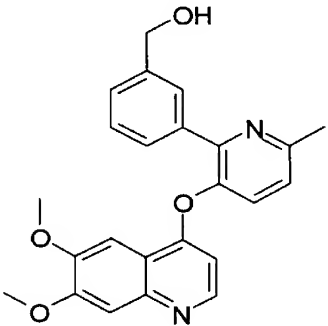
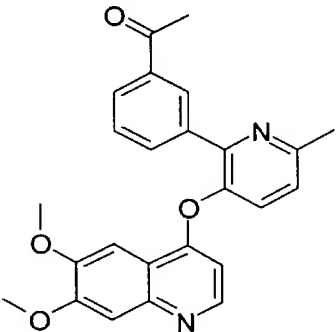
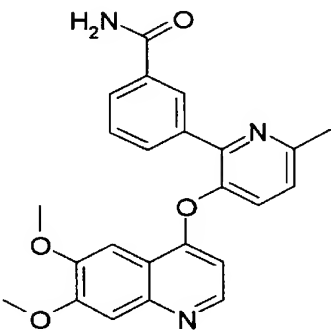
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 211		100	87	
r 212		100	94	
r 213		65	28	
r 214		100	99	

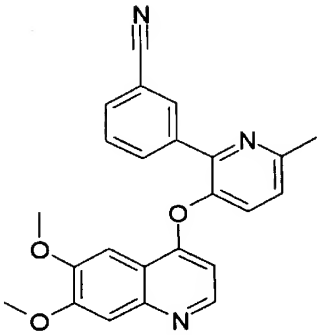
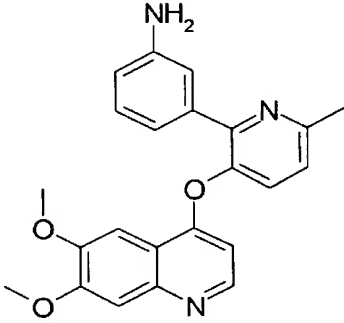
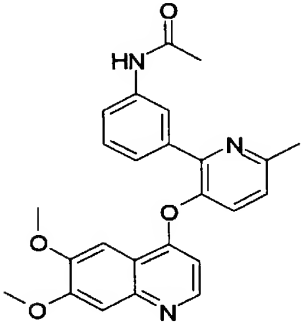
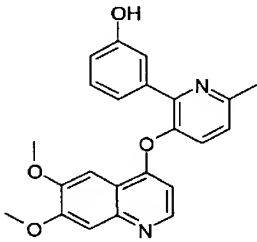
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 215		99	72	
r 216		73	22	
r 217		100	91	
r 218		56	21	

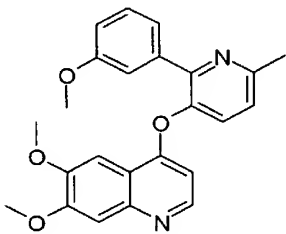
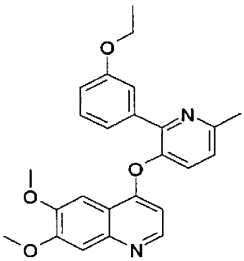
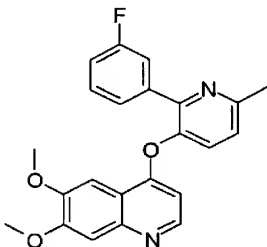
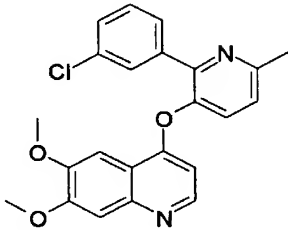
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 219		67	20	
r 220		100	99	
r 221		98	71	
r 222		100	44	

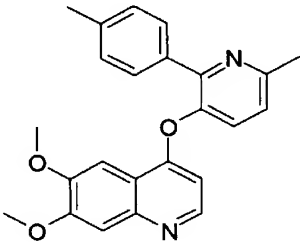
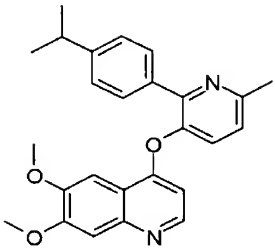
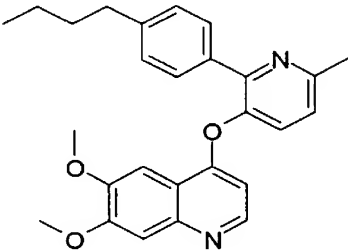
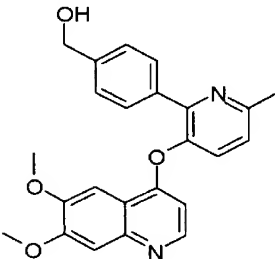
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 223		100	99	
r 224		96	69	
r 225		78	39	
r 226		96	60	

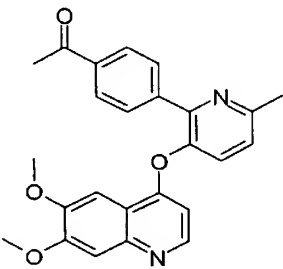
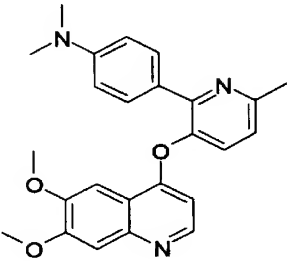
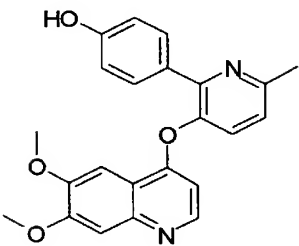
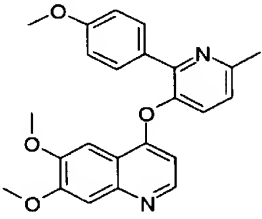
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 227		87	50	
r 228		100	88	
r 229		100	99	
r 230		97	60	

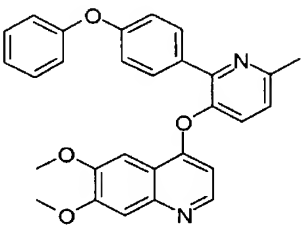
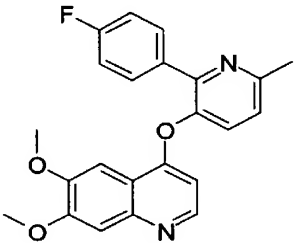
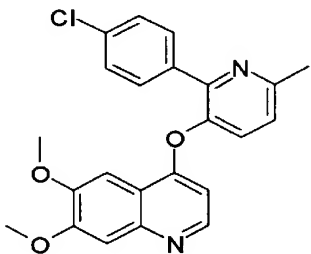
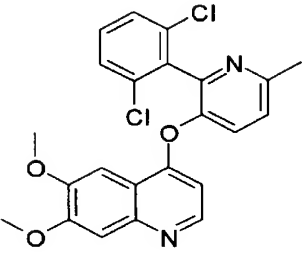
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 231		100	100	
r 232		79	66	
r 233		100	98	

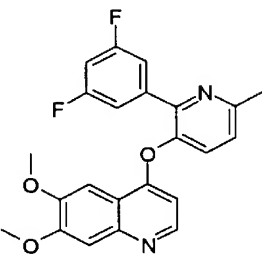
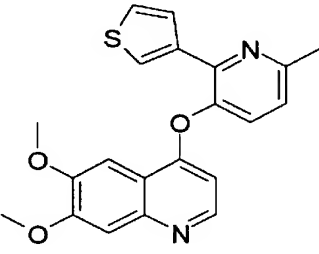
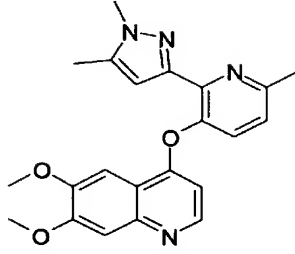
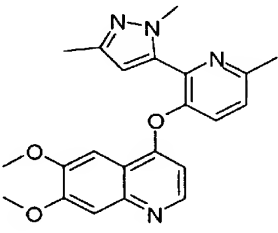
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 234		100	87	
r 235		100	100	
r 236		100	90	
r 237		100	100	

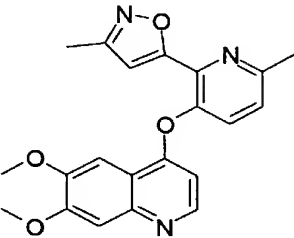
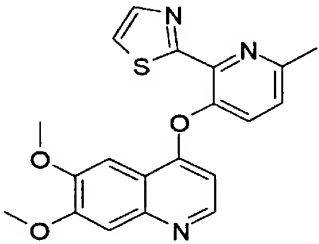
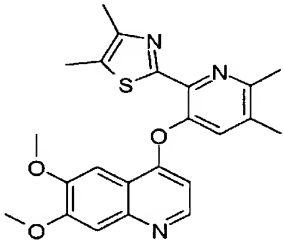
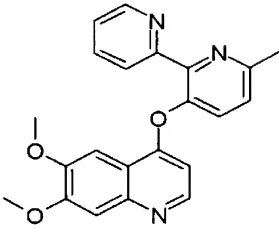
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 238		100	92	
r 239		100	83	
r 240		100	100	
r 241		100	96	

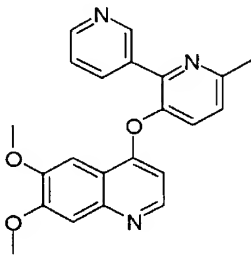
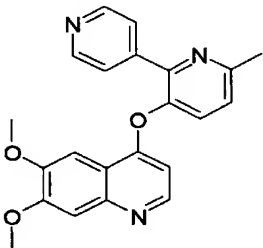
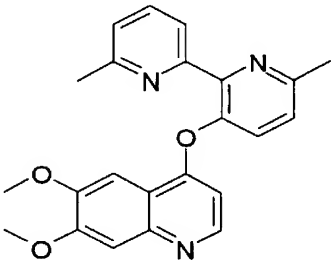
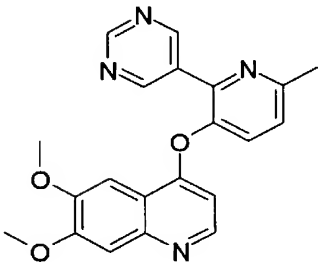
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 242		99	68	
r 243		62	-7	
r 244		63	-3	
r 245		99	80	

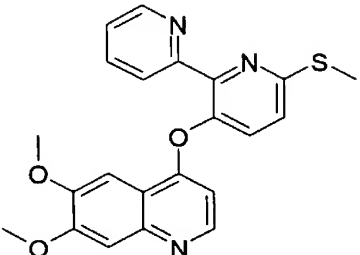
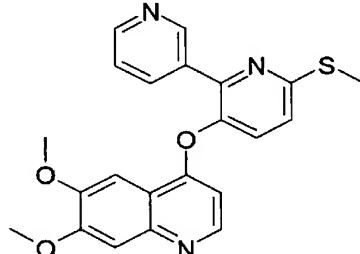
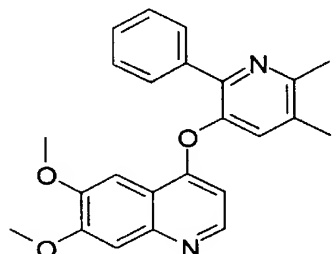
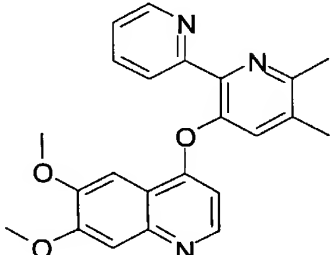
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 246		93	64	
r 247		100	93	
r 248		100	99	
r 249		98	52	

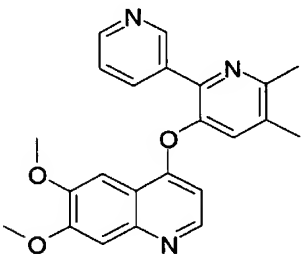
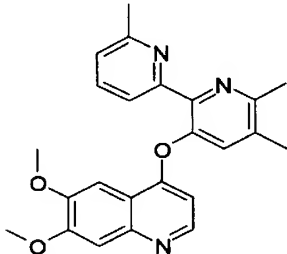
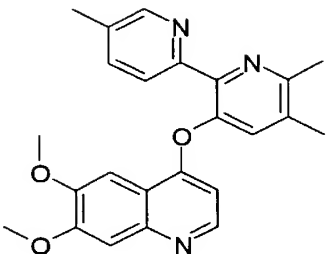
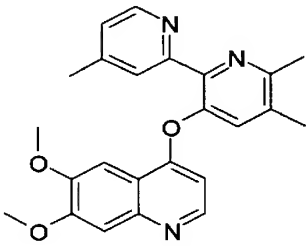
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 250		81	34	
r 251		100	84	
r 252		78	16	
r 253		97	68	

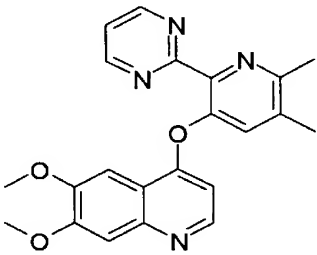
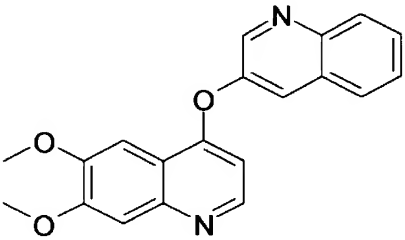
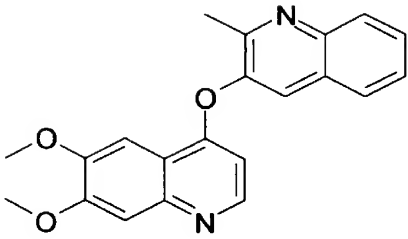
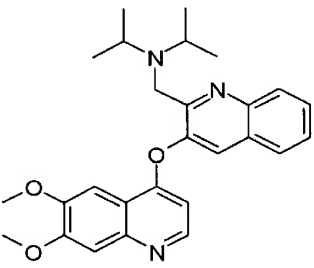
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 254		100	100	
r 255		100	93	
r 256		100	98	
r 257		62	15	

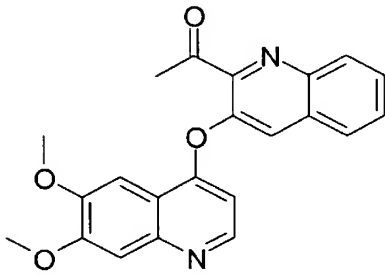
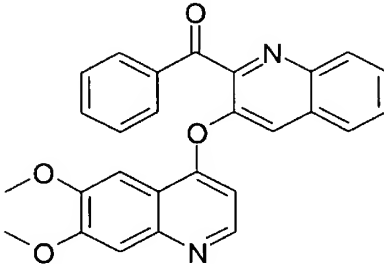
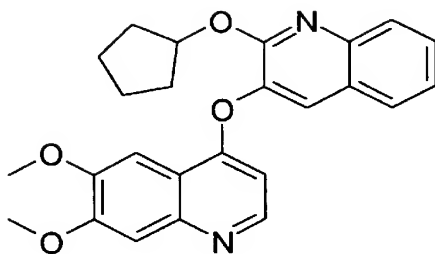
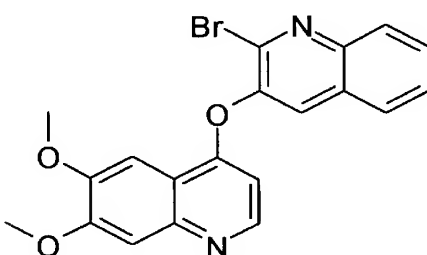
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 258		100	99	
r 259				100
r 260		100	96	
r 261		100	100	

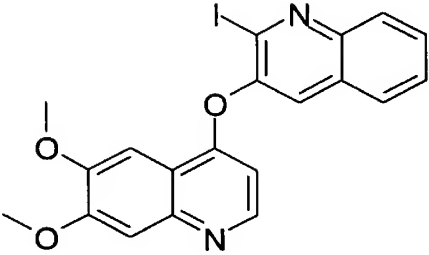
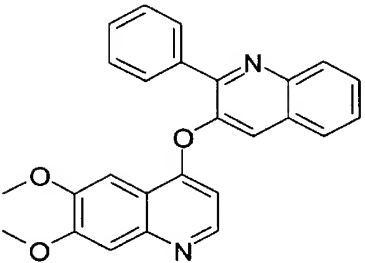
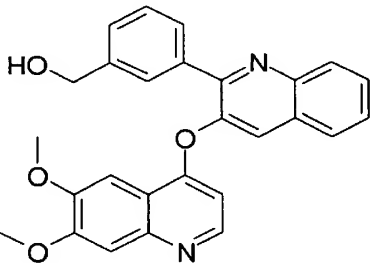
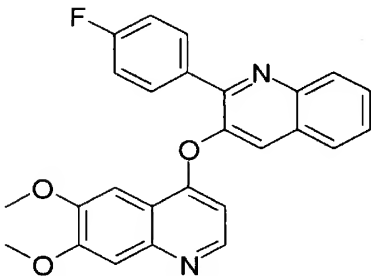
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 262		100	91	
r 263		99	82	
r 264		100	88	
r 265		85	45	

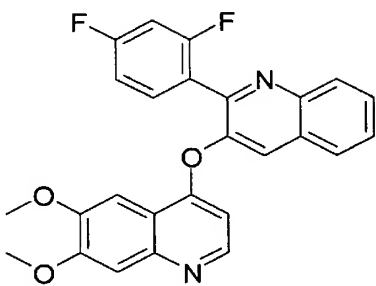
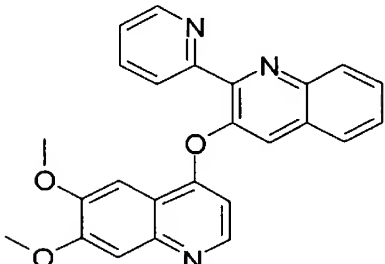
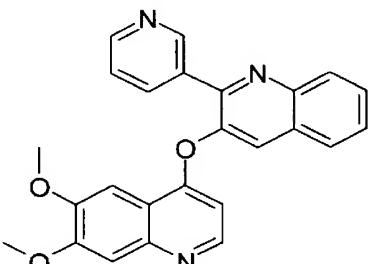
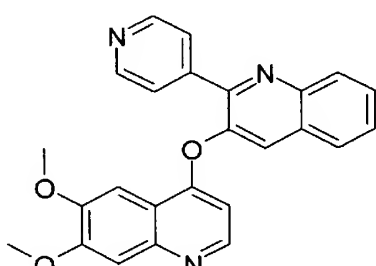
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 266		100	92	
r 267		83	34	
r 268		100	100	
r 269				97

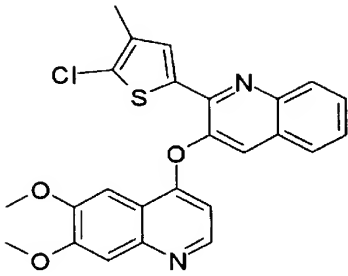
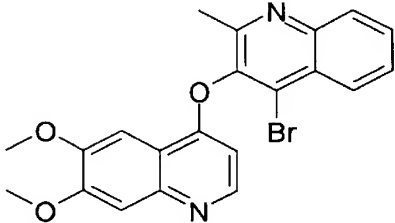
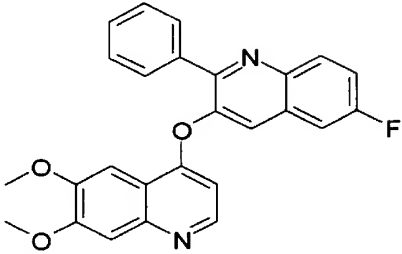
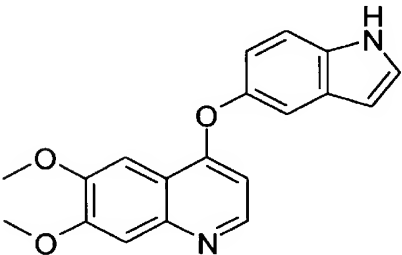
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 270			100	
r 271		100	94	
r 272		100	98	
r 273		100	99	

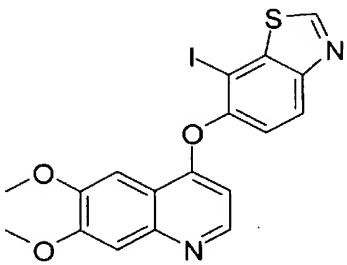
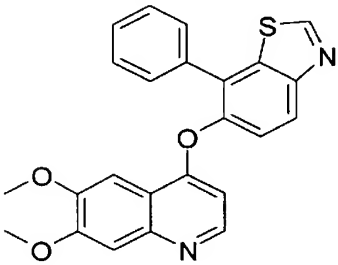
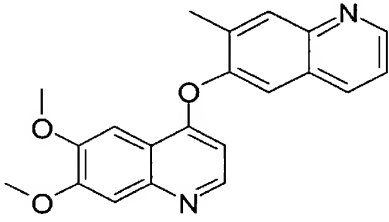
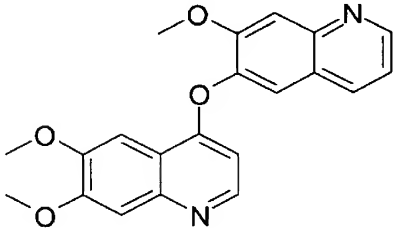
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 274			97	
r 275		90	45	
r 276		100	89	
r 277		89	32	

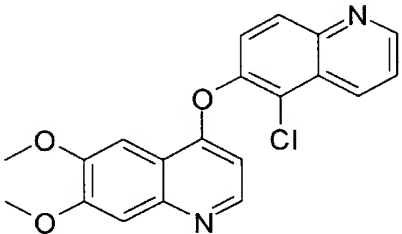
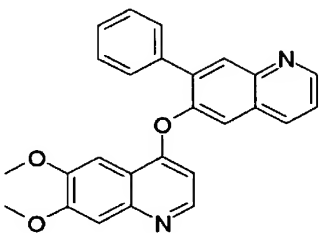
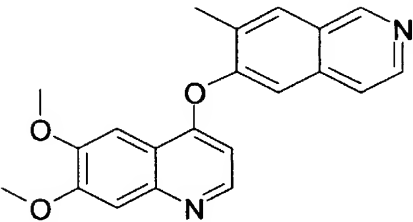
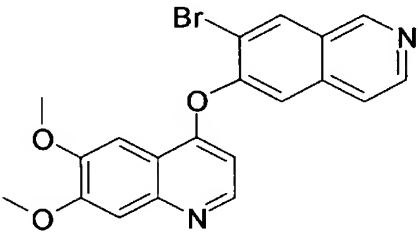
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 278		99	90	
r 279		100	98	
r 280		88	45	
r 281		100	88	

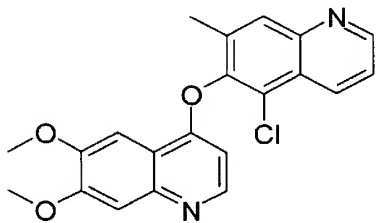
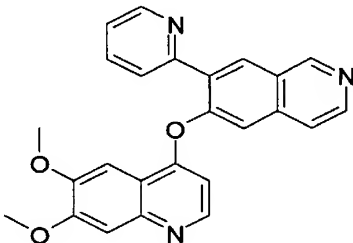
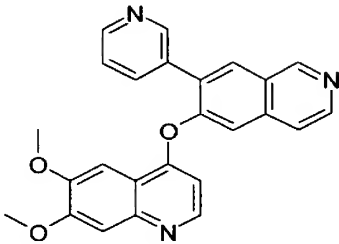
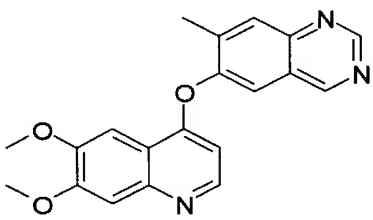
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 282		100	96	
r 283		100	99	
r 284		100	96	
r 285		100	65	

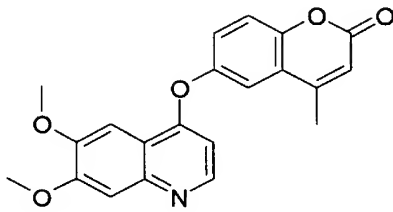
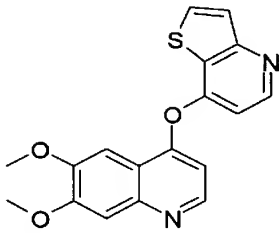
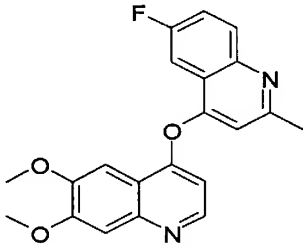
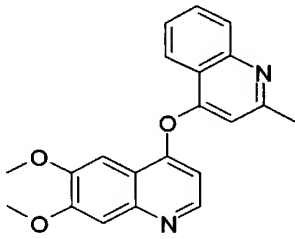
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 286		100	93	
r 287		100	100	
r 288		100	94	
r 289		99	80	

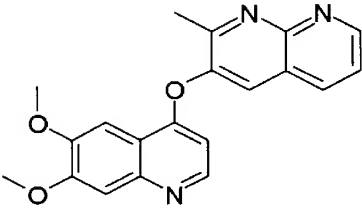
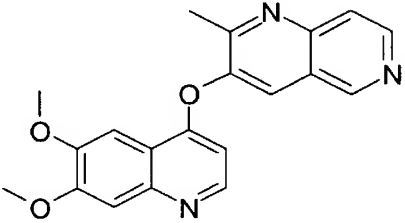
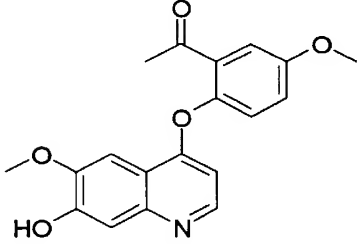
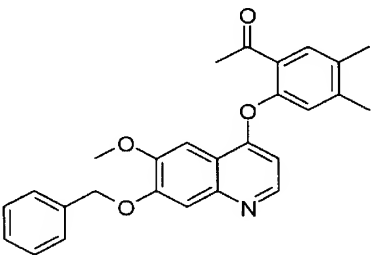
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 290		57	18	
r 291		78	14	
r 292		100	86	
r 293		95	65	

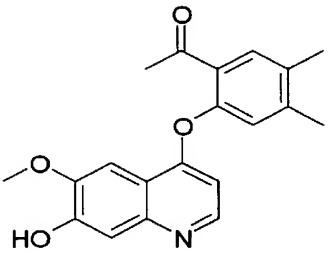
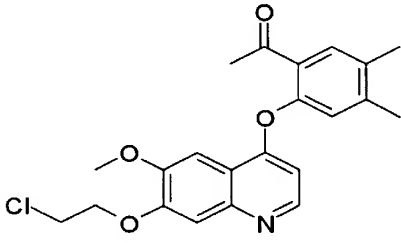
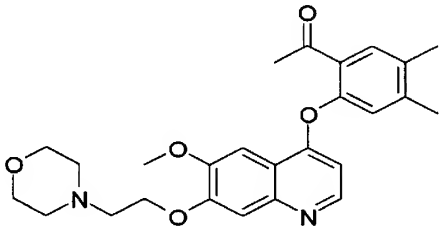
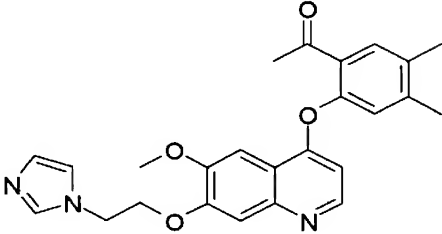
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 294		77	53	
r 295		96	47	
r 296		100	86	
r 297		94	61	

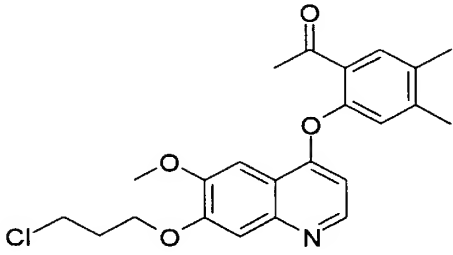
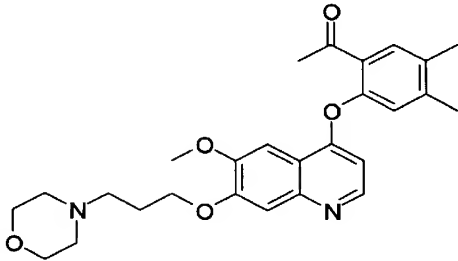
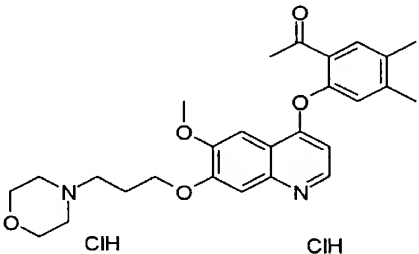
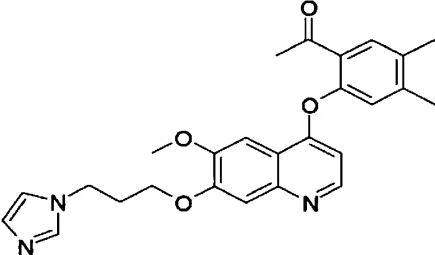
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 298		75	30	
r 299		100	99	
r 300		63	9	
r 301		75	20	

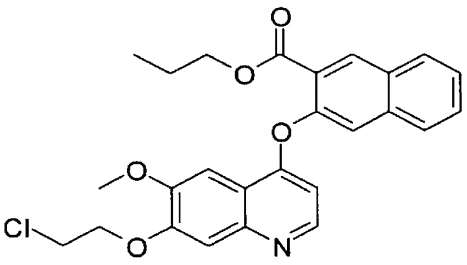
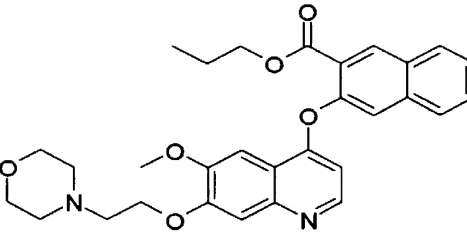
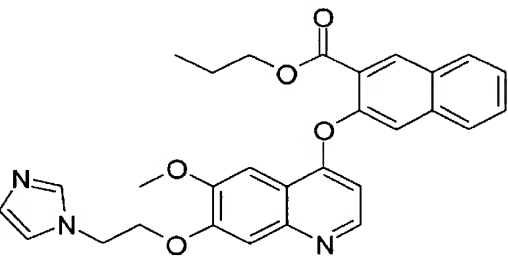
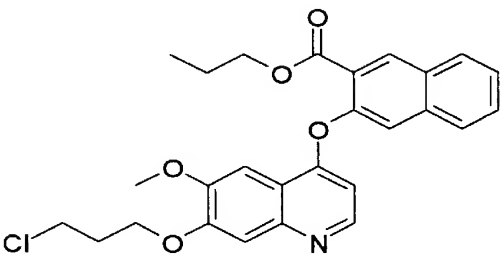
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 302		90	30	
r 303			96	
r 304		64	26	
r 305		64	28	

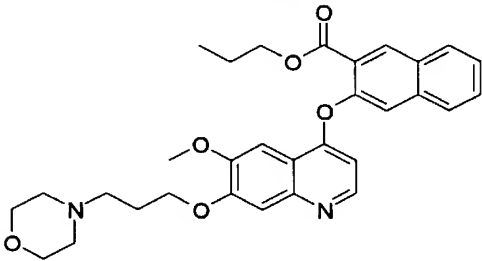
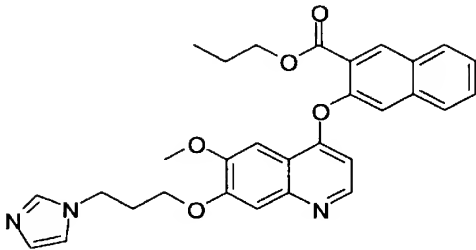
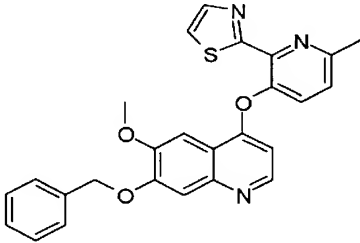
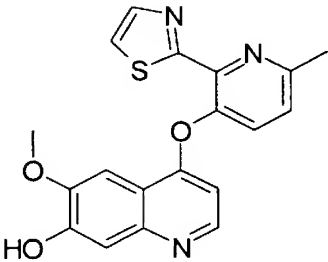
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 306		53	20	
r 307		69	26	
r 308		56	21	
r 309		79	41	

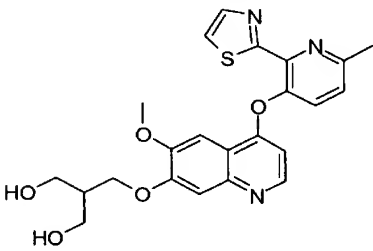
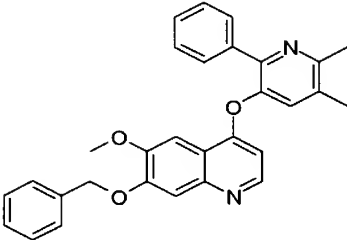
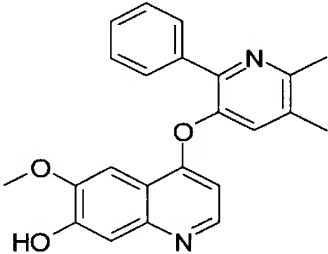
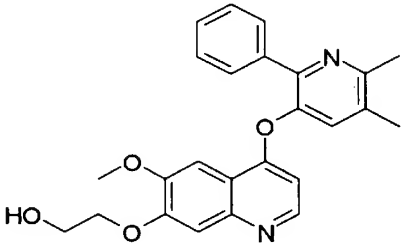
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 310		97	72	
r 311		90	53	
r 312		76	50	
r 313		94	56	

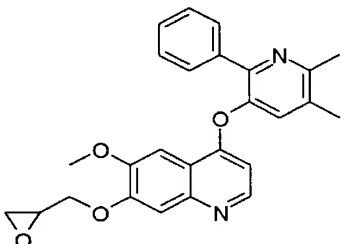
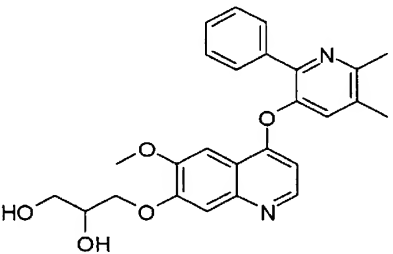
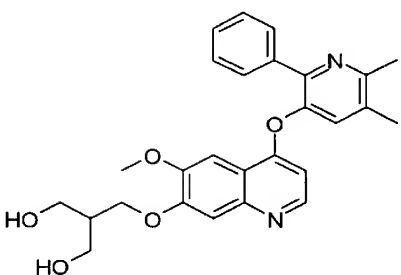
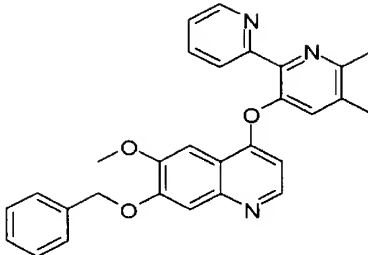
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 314		89	50	
r 315		100	98	
r 316		100	99	
r 317		100	100	

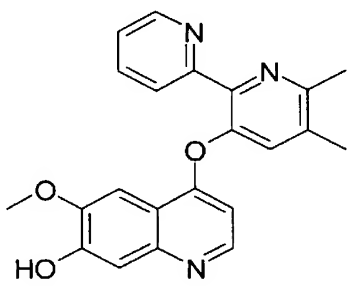
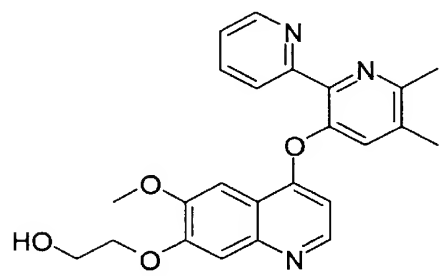
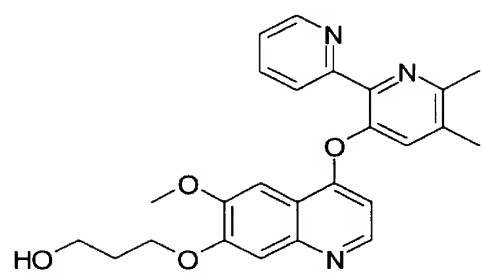
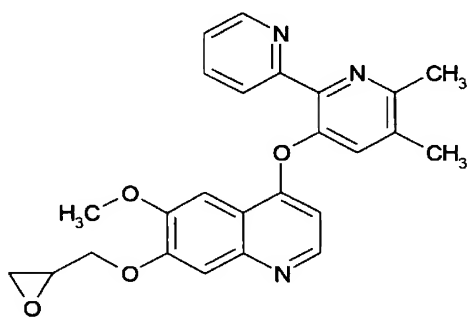
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 318		100	82	
r 319		100	100	
r 320		100	100	
r 321		100	100	

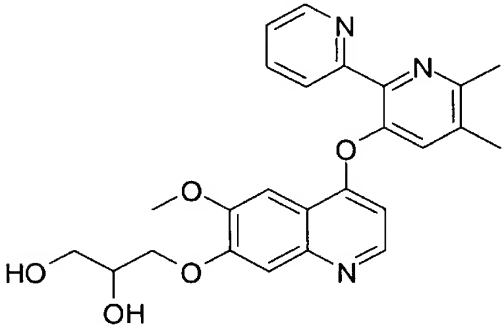
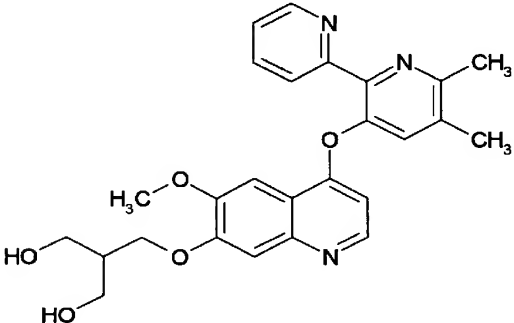
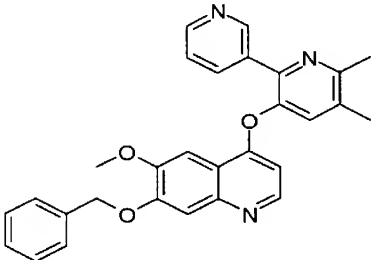
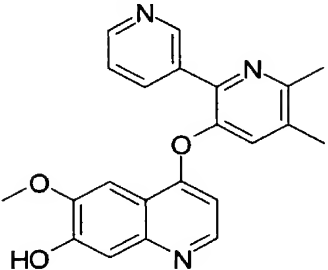
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 322		88	50	
r 323		100	89	
r 324		100	86	
r 325		60	19	

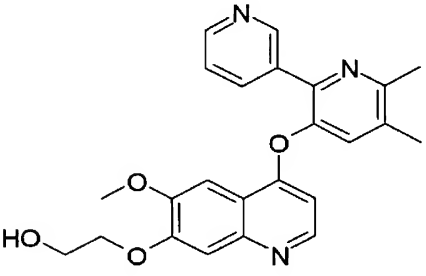
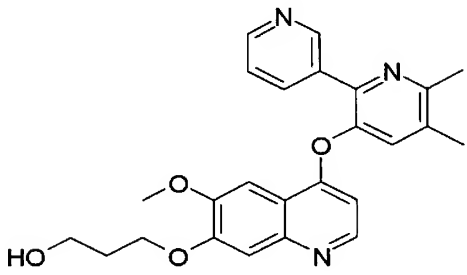
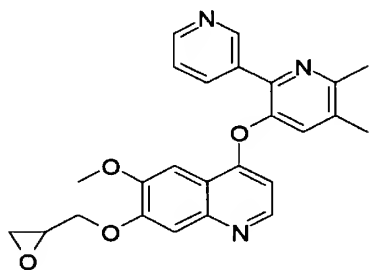
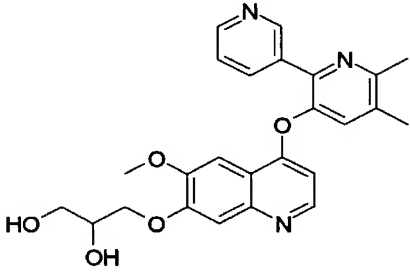
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 326		100	83	
r 327		100	89	
r 328		100	100	
r 329		100	100	

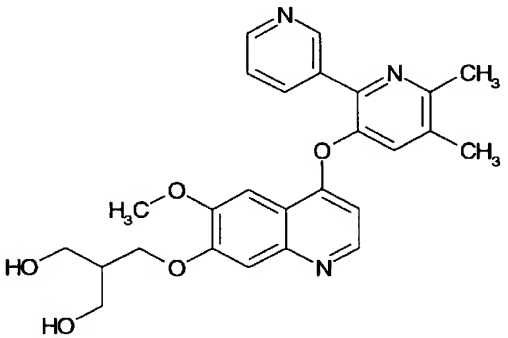
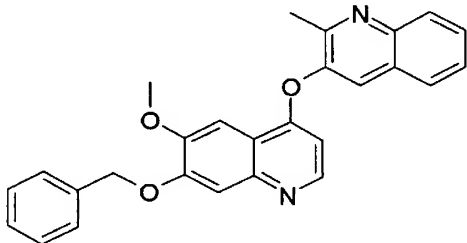
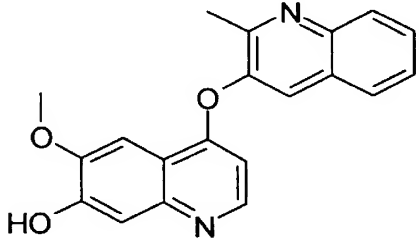
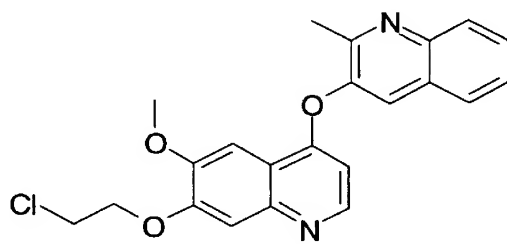
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 330		100	100	
r 331		90	73	
r 332		100	97	
r 333			100	

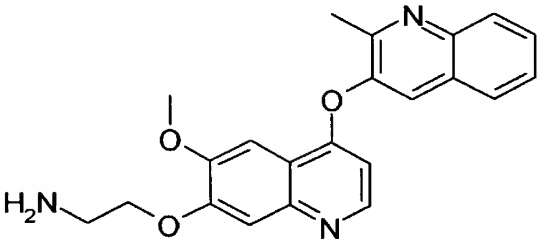
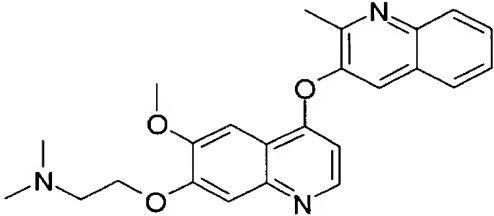
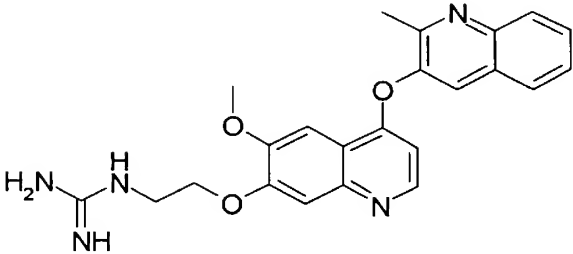
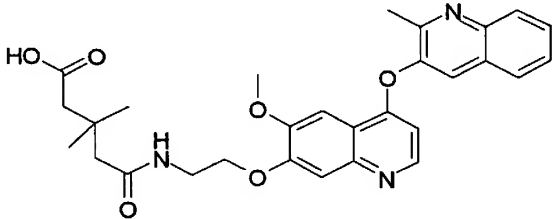
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 334			99	
r 335			100	
r 336			100	
r 337			98	

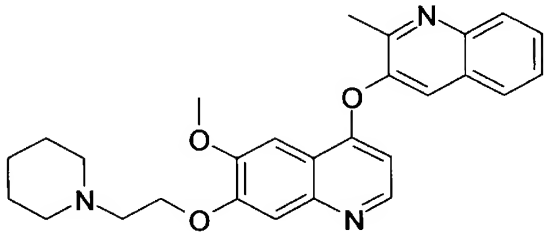
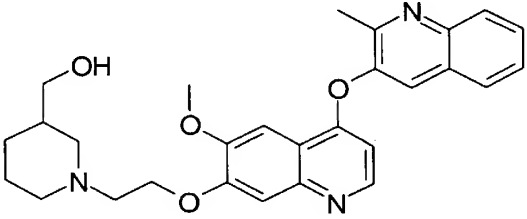
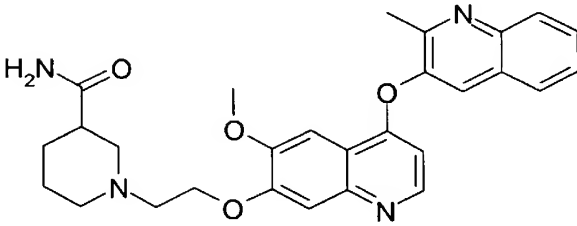
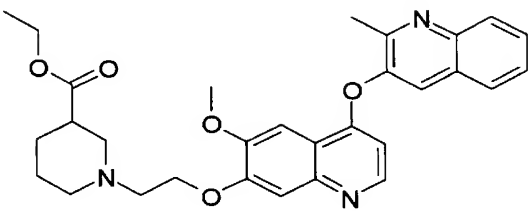
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 338		100	92	
r 339			100	
r 340			99	
r 341			99	

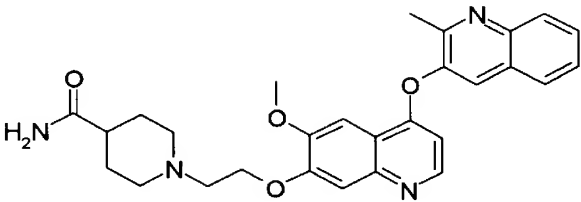
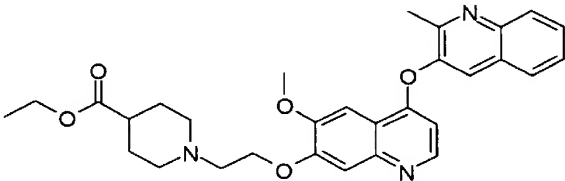
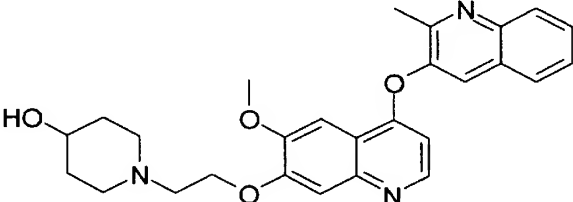
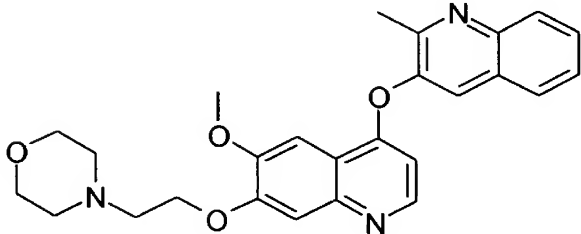
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 342			89	
r 343			93	
r 344			92	
r 345		93	61	

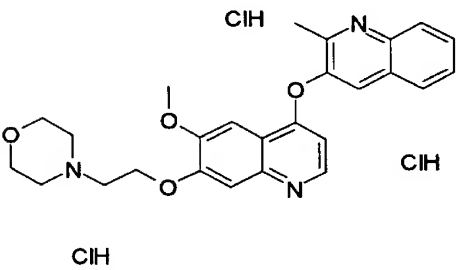
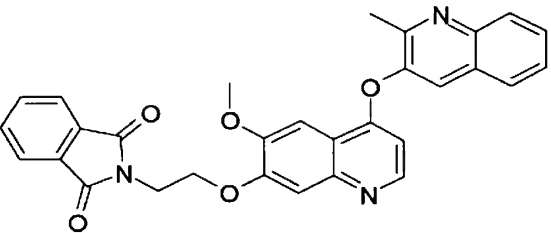
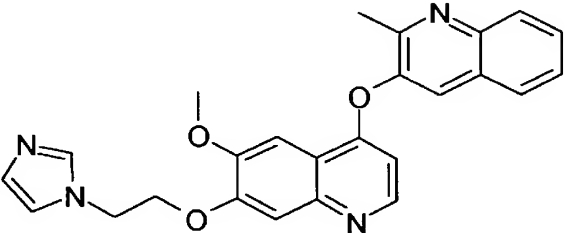
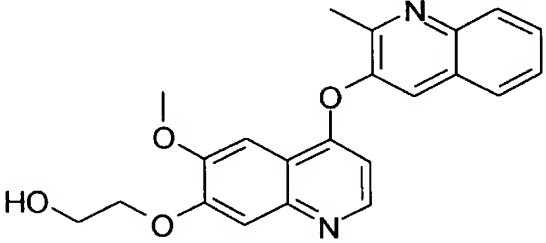
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 346			99	
r 347			100	
r 348			76	
r 349			96	

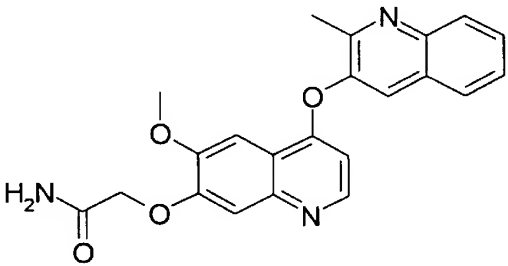
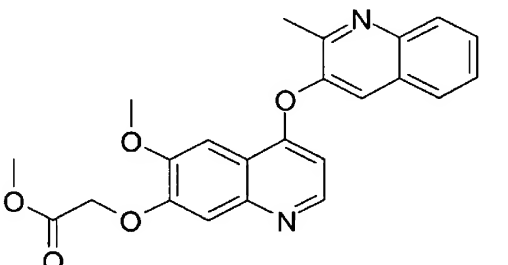
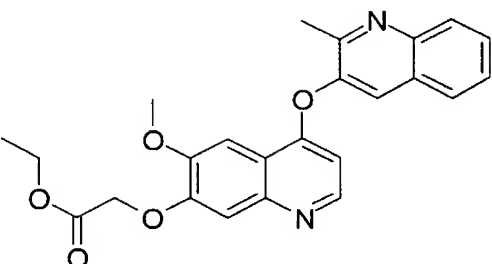
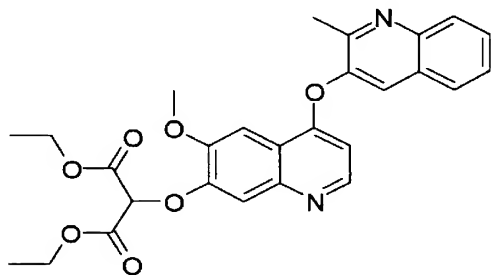
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 350			96	
r 351		90	42	
r 352		68	14	
r 353		86	54	

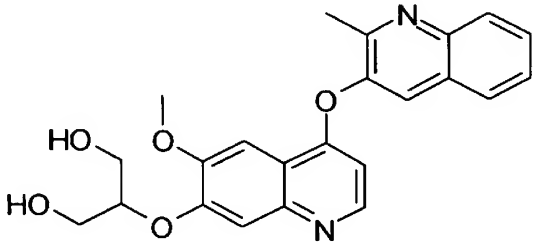
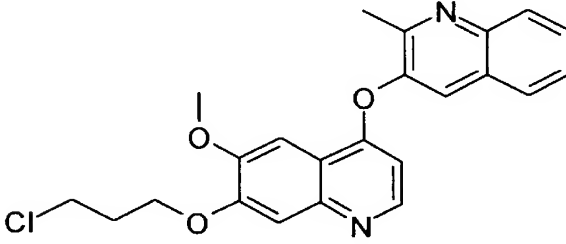
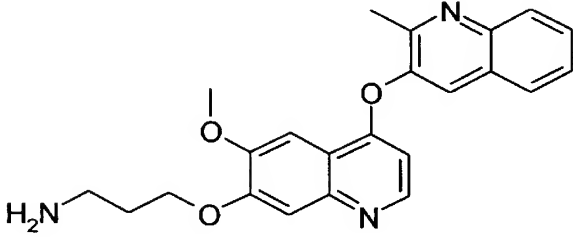
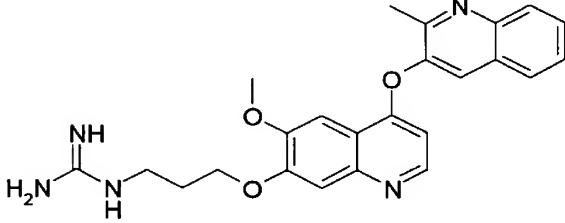
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 354		100	100	
r 355		100	100	
r 356		54	-2	
r 357		60	27	

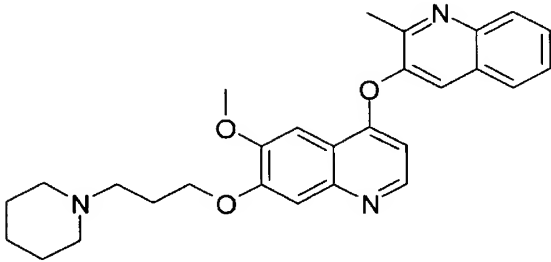
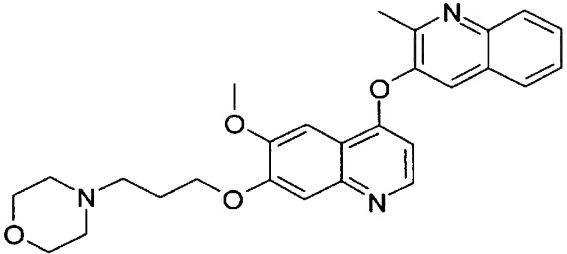
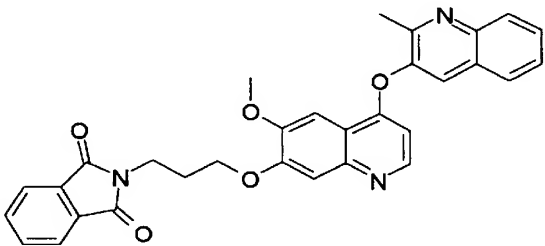
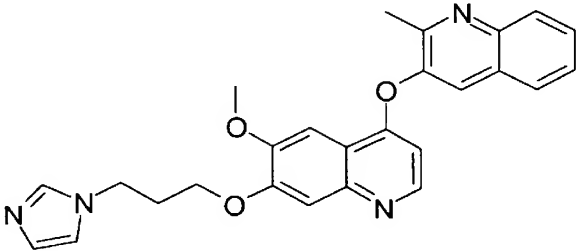
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 358		100	100	
r 359		100	100	
r 360		100	100	
r 361		100	96	

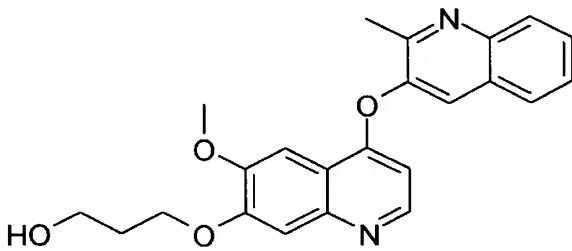
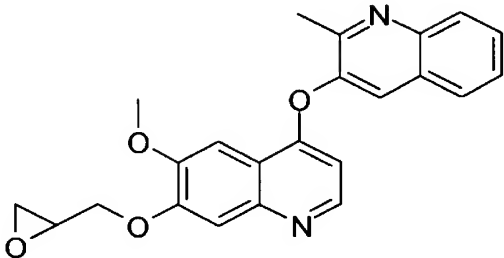
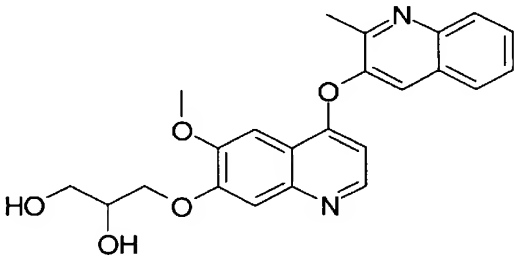
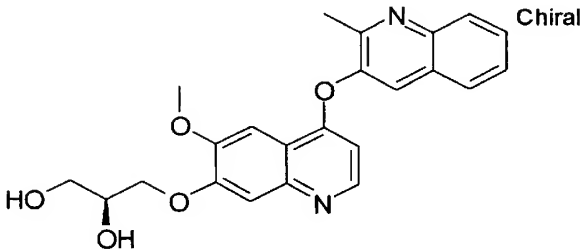
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 362		100	100	
r 363		100	100	
r 364		100	100	
r 365		100	100	

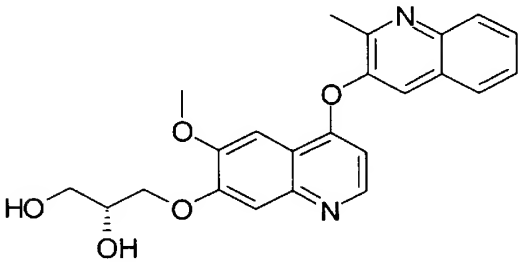
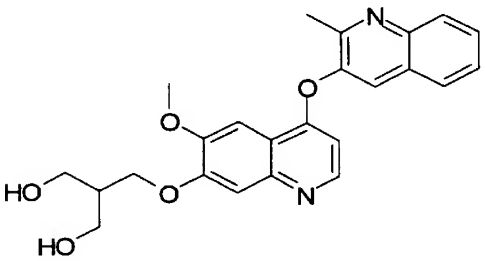
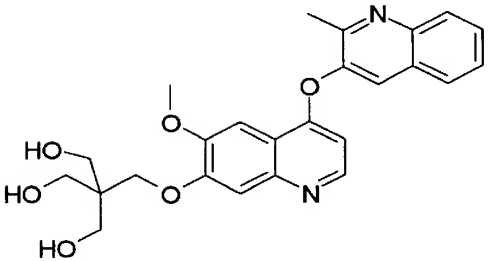
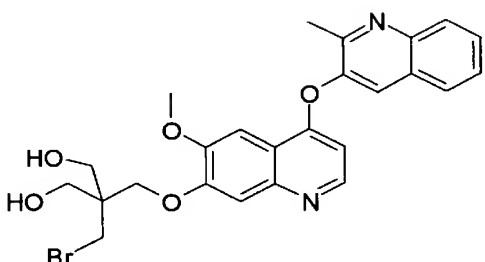
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 366		100	100	
r 367		98	95	
r 368		100	100	
r 369		100	99	

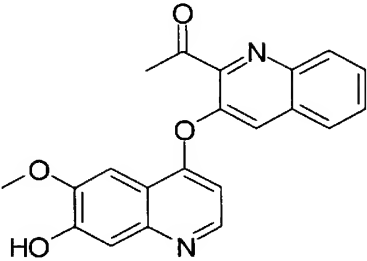
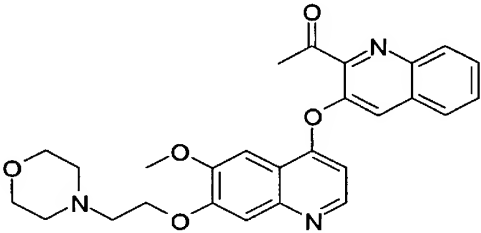
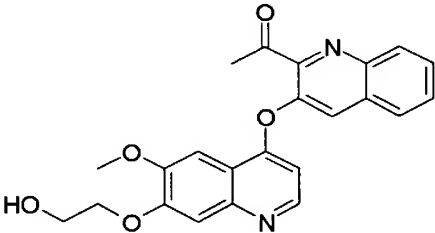
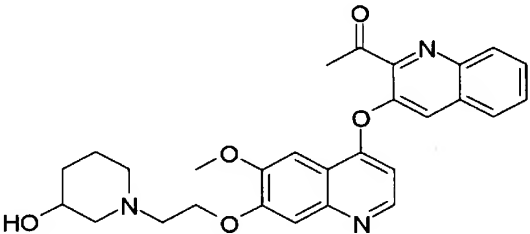
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 370		99	85	
r 371		90	28	
r 372		93	14	
r 373		86	48	

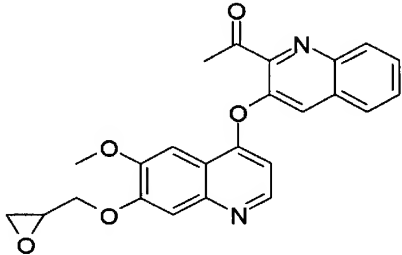
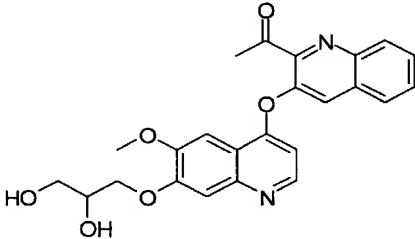
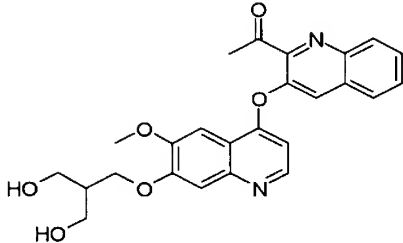
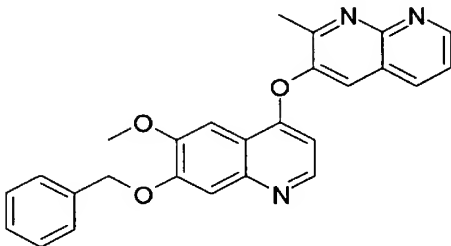
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 374		79	26	
r 375		100	84	
r 376		100	100	
r 377		100	93	

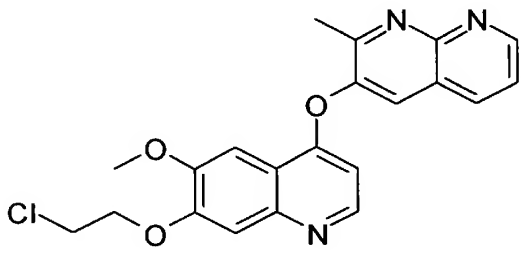
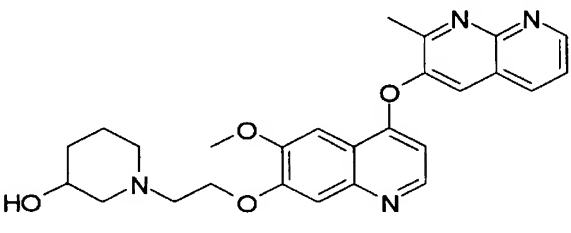
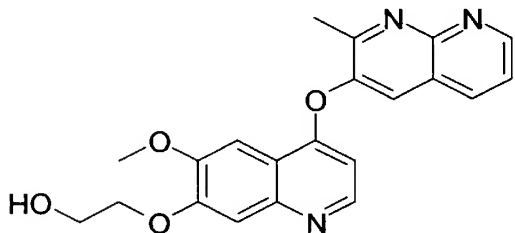
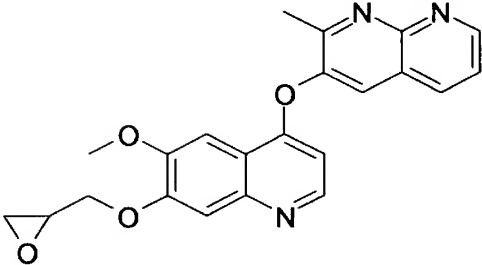
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 378		100	100	
r 379		100	100	
r 380		89	50	
r 381		100	100	

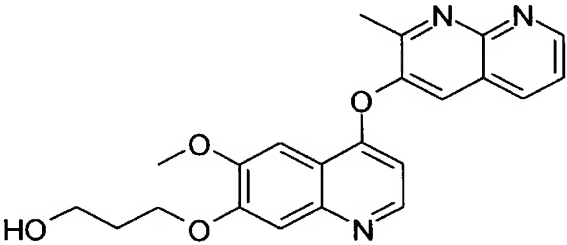
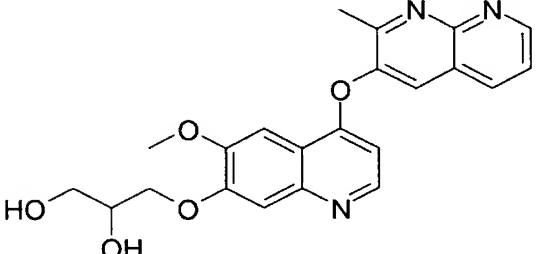
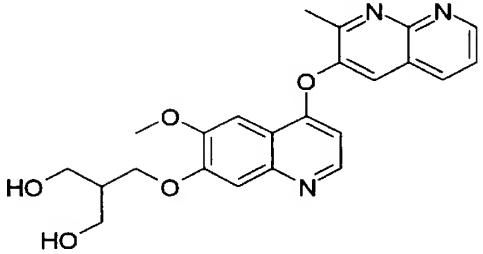
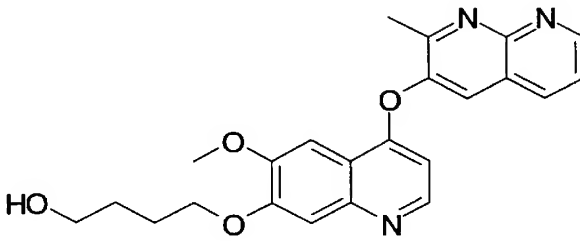
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 382		100	100	
r 383		100	97	
r 384		100	100	
r 385		100	100	

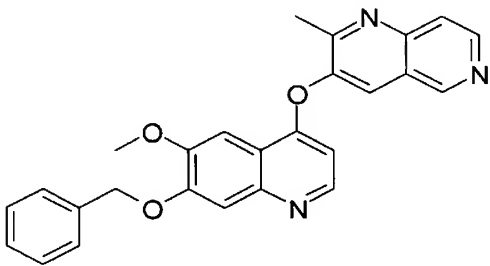
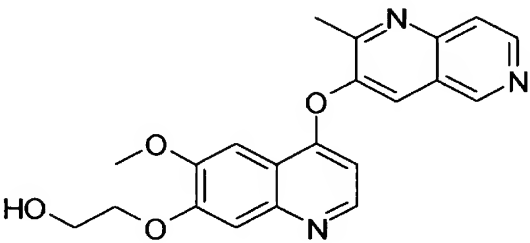
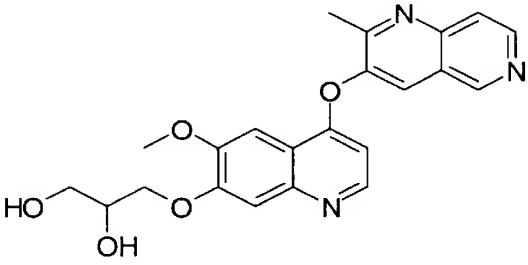
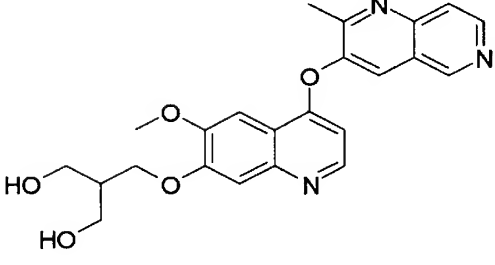
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 386			99	
r 387		100	99	
r 388		100	88	
r 389		100	100	

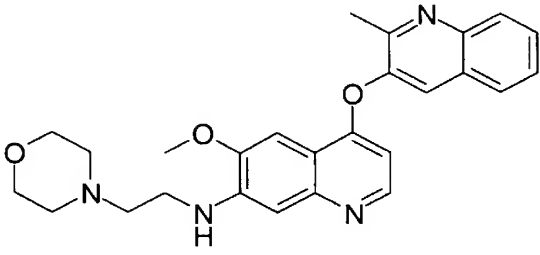
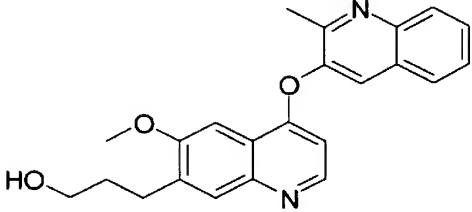
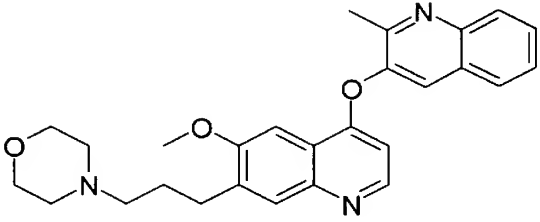
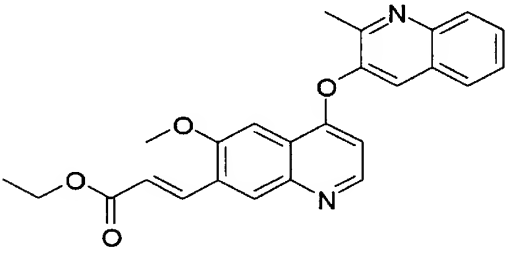
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 390		64	16	
r 391		100	99	
r 392		100	93	
r 393			100	

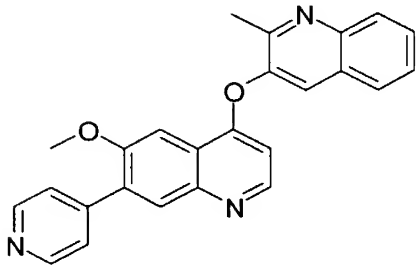
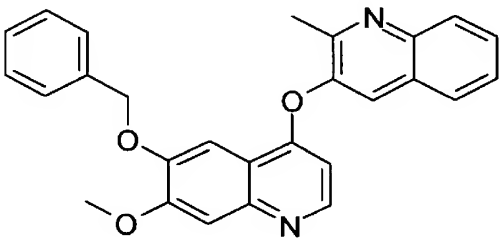
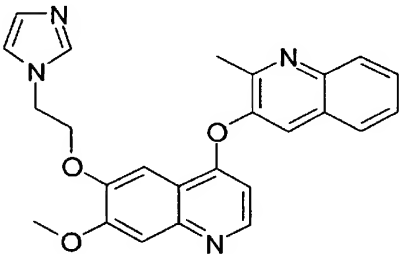
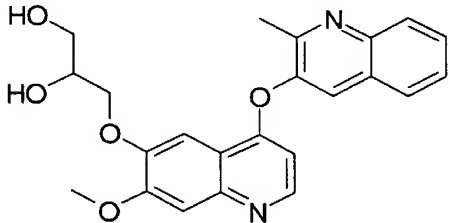
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 394		100	83	
r 395		100	96	
r 396			96	
r 397		100	71	

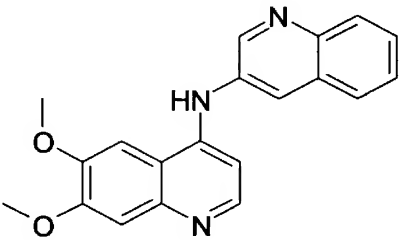
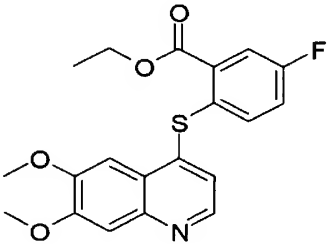
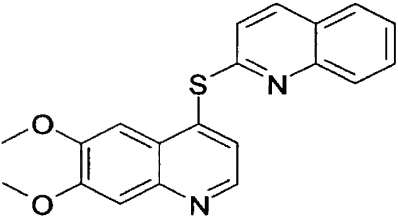
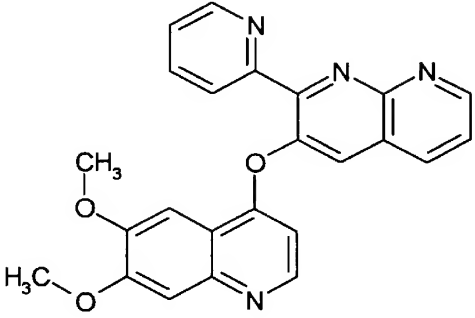
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 398		97	78	
r 399		100	99	
r 400		100	82	
r 401		76	24	

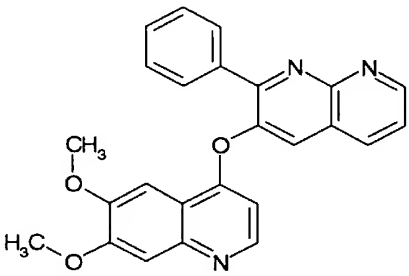
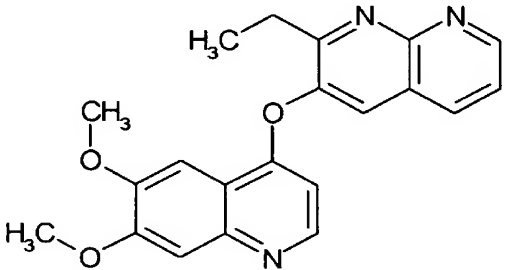
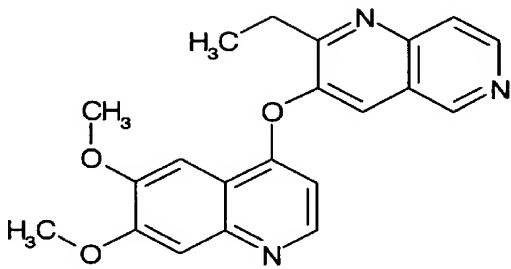
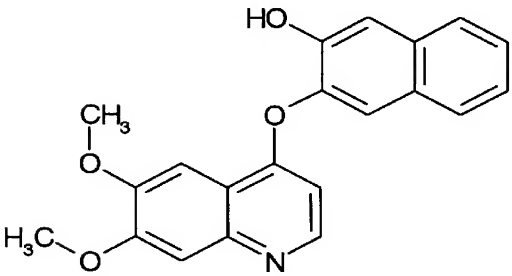
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 402		100	90	
r 403		66	27	
r 404		72	29	
r 405		100	92	

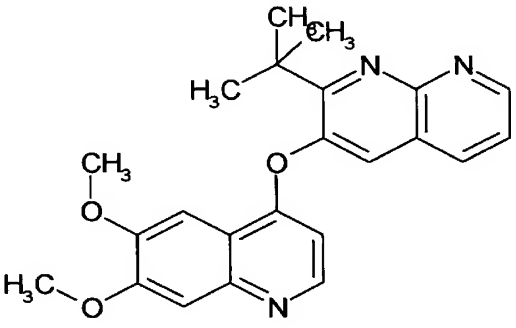
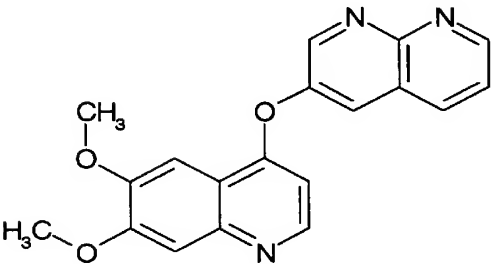
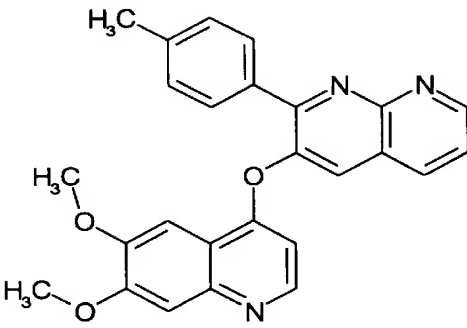
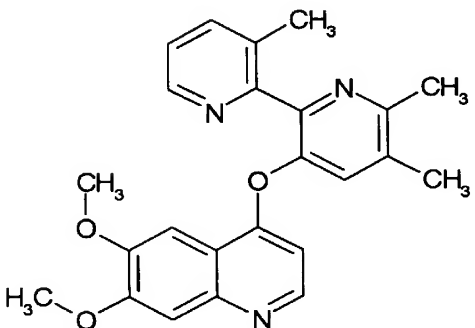
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 406		96	56	
r 407		97	71	
r 408		79	38	
r 409		88	41	

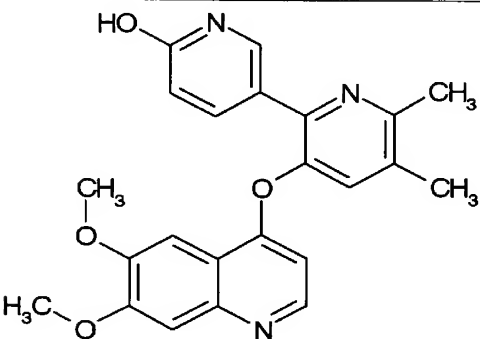
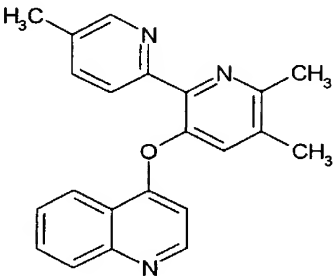
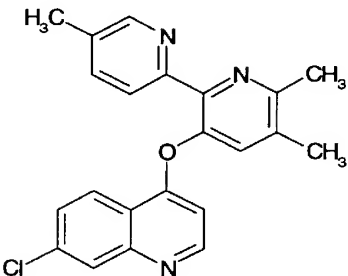
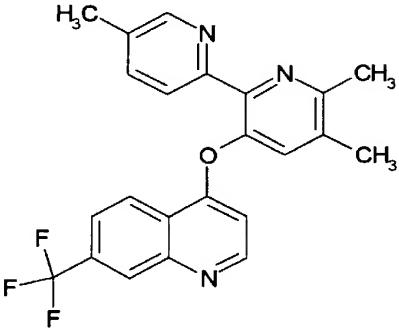
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 410		100	91	
r 411		85	50	
r 412		99	77	
r 413		76	31	

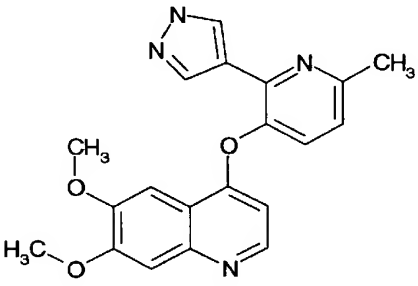
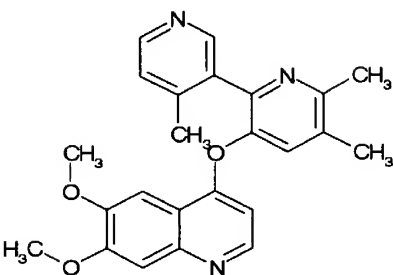
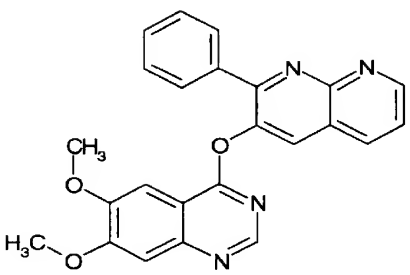
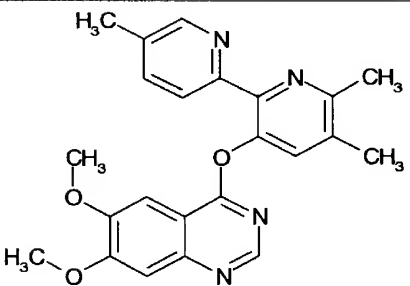
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 414		100	82	
r 415		100	77	
r 416		100	92	
r 417		100	98	

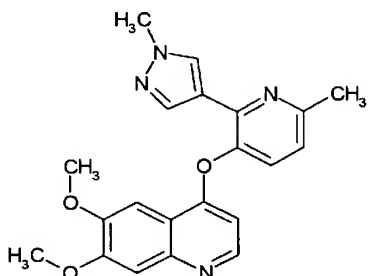
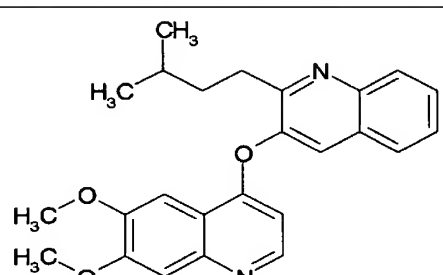
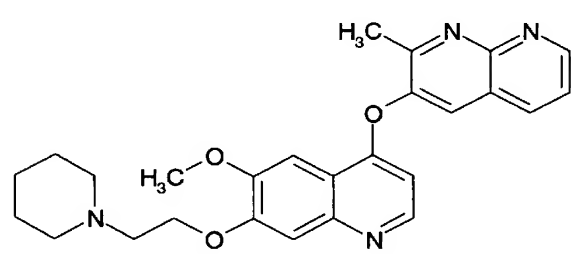
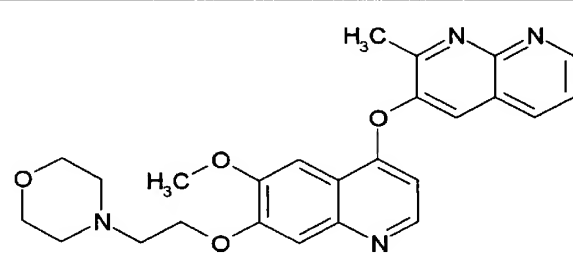
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 418		73	46	
r 419		67	7	
r 420		62	2	
r 421		100	94	

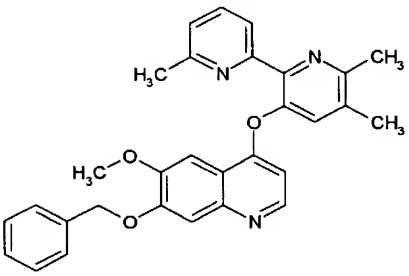
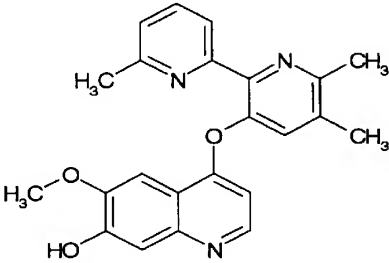
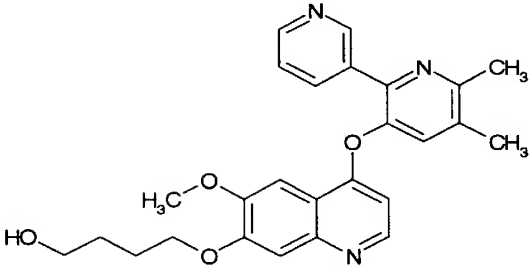
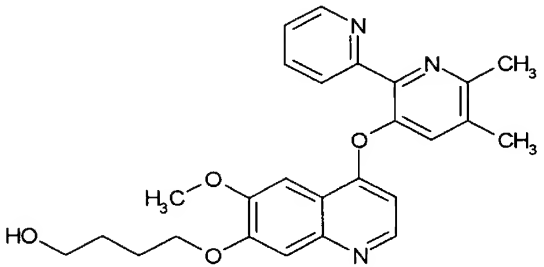
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 422		100	100	
r 423		100	88	
r 424		79	28	
r 425		100	72	

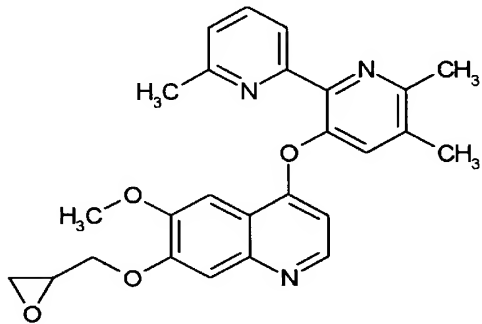
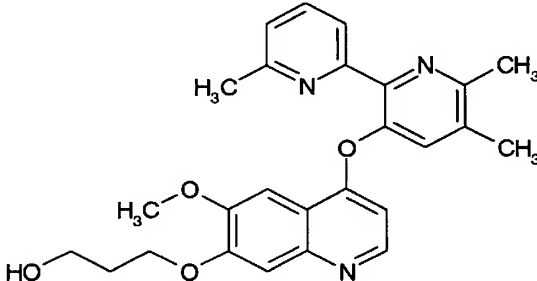
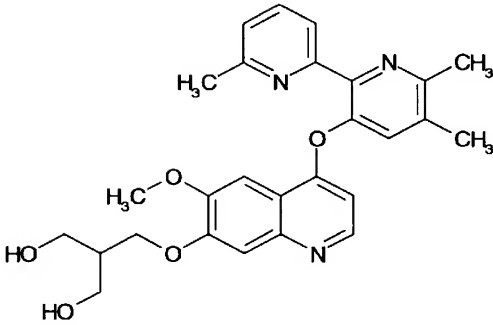
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 426			100	
r 427		80	44	
r 428			67	
r 429		94	52	

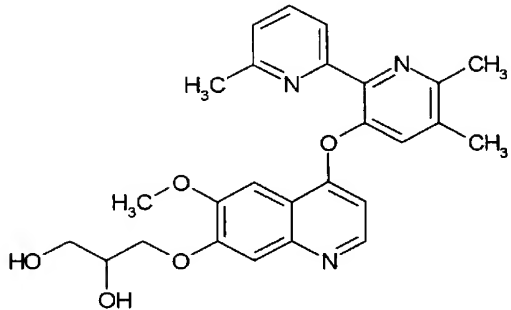
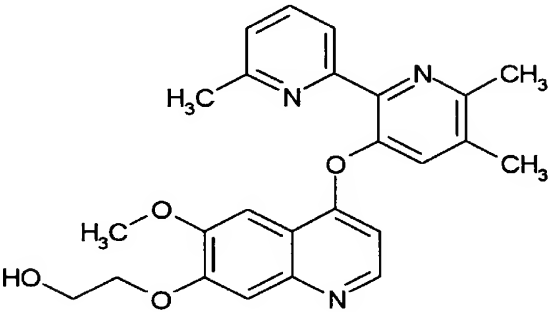
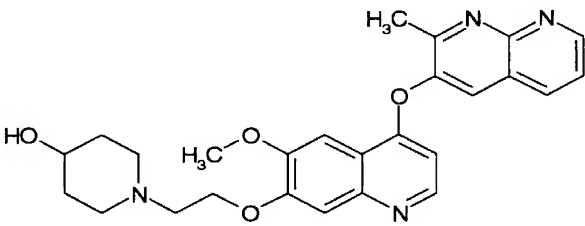
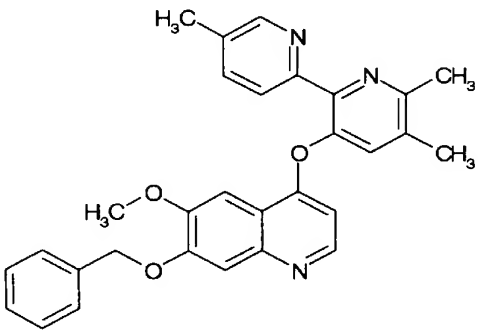
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 430		78	19	
r 431		99	97	
r 432		100	99	
r 433		100	91	

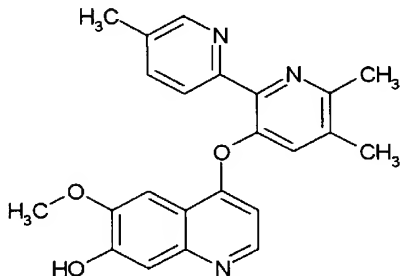
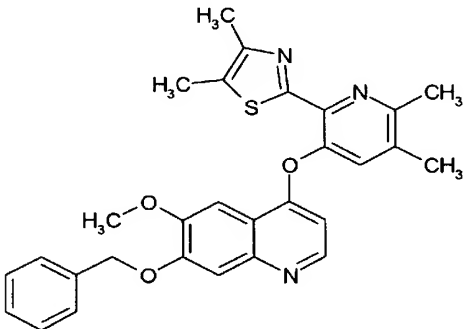
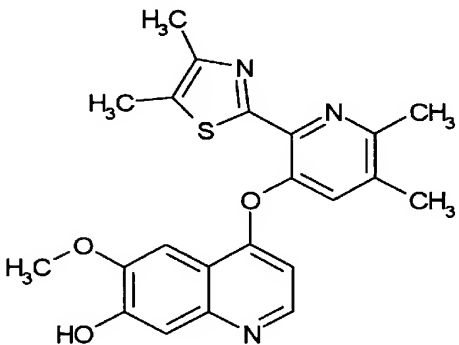
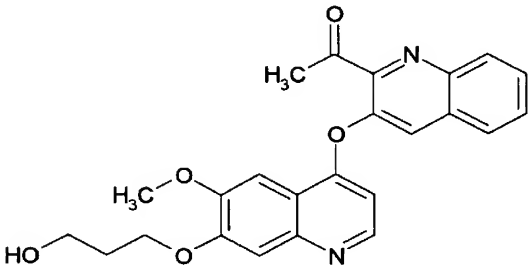
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 434		100	100	
r 435		79	29	
r 436		100	99	
r 437		100	95	

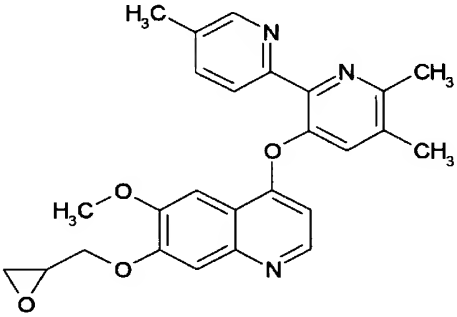
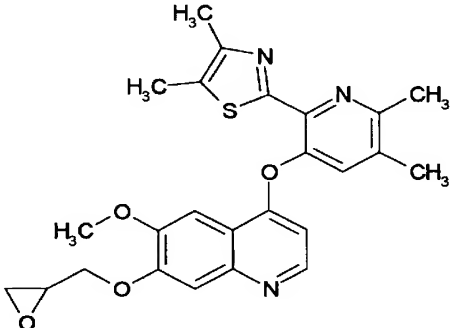
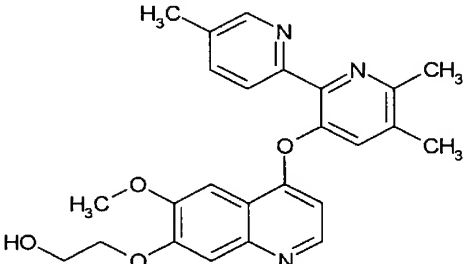
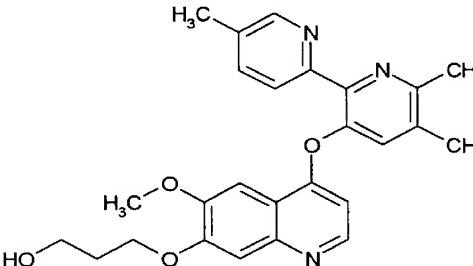
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 438		100	99	
r 439		95	43	
r 440		100	100	
r 441		100	97	

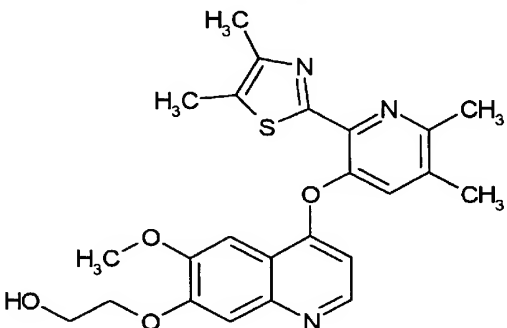
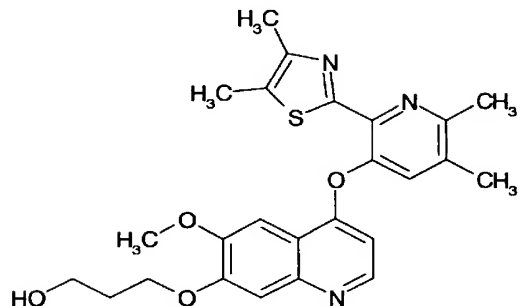
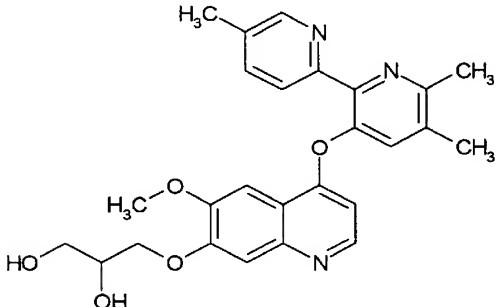
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 442		100	70	
r 443		97	60	
r 444			100	
r 445			99	

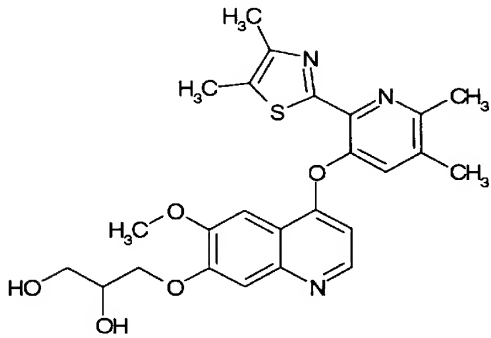
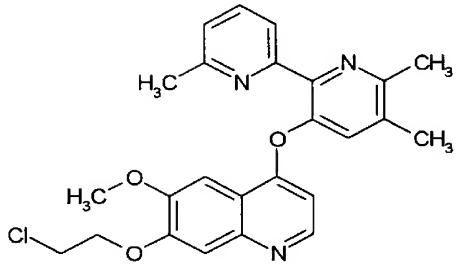
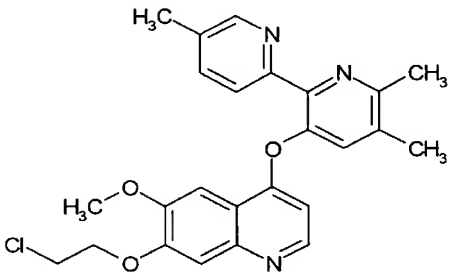
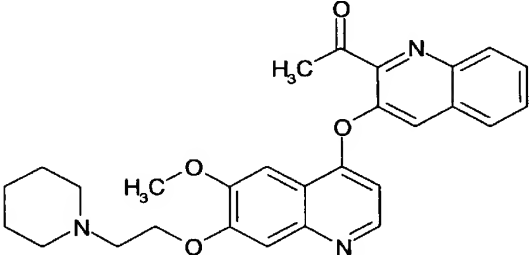
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 446		89	35	
r 447		100	94	
r 448		97	70	

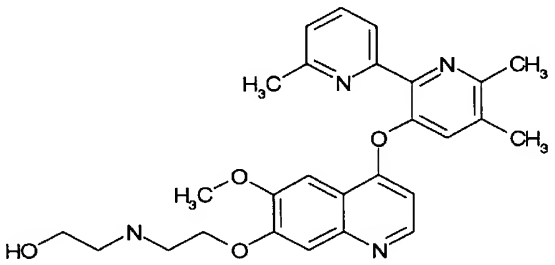
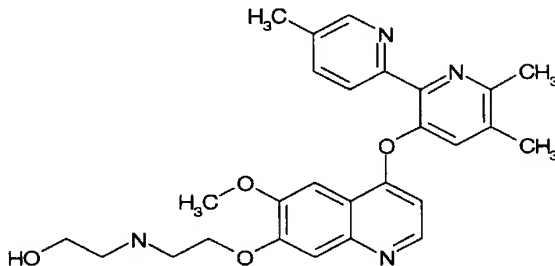
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 449		98	74	
r 450		100	94	
r 451		100	99	
r 452		99	67	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 453		98	72	
r 454		75	41	
r 455		99	76	
r 456		100	99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 457		100	97	
r 458		100	94	
r 459			98	
r 460			97	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 461			82	
r 462			99	
r 463		99	77	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 464		100	97	
r 465		100	98	
r 466		100	99	
r 467			100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 468			99	
r 469			100	

[0541] 試験例2: マウス側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定

腎臓の線維化モデルである、マウス側尿管結紮(unilateral ureteral obstruction, UUO)モデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物r384を用いた。

7週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購入し、予備飼育の後、実験に供した。食餌および飲水に関してはそれぞれ、固形飼料CE-2(日本クレア株式会社より入手可能)および滅菌水道水を自由摂取で与えた。

マウスをペントバルビタール麻酔下に開腹し、左腎の尿管を結紮した。その後、閉腹し、体重を指標に、ビヒクル投与群(n=7)と、被験化合物投与群(n=7)とに群分けした。

被験化合物は、秤量後1N HClを一滴加えて溶解させた後、0.5%カルボキシメチルセルロース(溶媒)に懸濁させ、尿管結紮当日より、経口ゾンデを用いて一日2回強制経口投与(5、15、または50mg/kg)した。ビヒクル投与群には溶媒を同様に投与した。

[0542] 4日間投与した後、マウス左腎臓を摘出し、臓器線維化の指標であるヒドロキシプロリン量を以下の方法に従って測定した。

まず、腎臓断片を、6N HCl内に入れ、ホモジナイズした後、ヒートブロック上において、130℃、3時間加熱して、蛋白質を加水分解した。その後、該腎臓断片懸濁液に、適当量の4N NaOHを加えて中和した。これを遠心(1000rpm、5分、室温)した後、その上清を腎臓抽出液として得た。次いで、この腎臓抽出液に、クロラミンT液、過塩素酸(Perchloric acid)溶液(31.5mlの60%過塩素酸を蒸留水で100mlに調整したもの)、および、p-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液(p-ジメチルアミノベンズアルデヒド20gをメチルセルロースで100mlに調整したもの)を加えて、これを60℃において20分反応させた後、557nmの吸光度を測定した。測定データより、対照作製したヒドロキシプロリンの検量線に基づいて、ヒドロキシプロリン含量を求めた。さらに、このようにして求めたヒドロキシプロリン含有量をホモジナイズに供した腎臓重量に従って補正した。

[0543] 結果は表2に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群7匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、左腎尿管を結紮したマウス腎臓ではヒドロキシプロリン含有量が増加し、細胞外基質が腎臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、ヒドロキシプロリン含量が低下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

[0544] 表2:

<u>投与群</u>	<u>ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)</u>
正常マウス	392.9 ± 10.8
UUO処置+溶媒	549.4 ± 15.2 ###
UUO処置+化合物r384(5mg/kg)	514.4 ± 20.8
UUO処置+化合物r384(15mg/kg)	487.7 ± 10.9 **
<u>UUO処置+化合物r384(50mg/kg)</u>	<u>425.7 ± 14.2 ***</u>

[表中、###は、正常マウス群に対してStudentのt検定において $p < 0.001$ であることを示し、**、***は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてそれぞれ

$p < 0.01$ 、 $p < 0.001$ であることを示す]。

[0545] 試験例3: マウス一側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定

試験例2と同様のモデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。

被験化合物としては、実施例の化合物r320を用いた。

実験方法、および評価方法は、化合物投与方法が10日間の混餌であったこと、およびヒドロキシプロリン含有量の補正を腎臓抽出液中のタンパク量に変更したこと以外は、上記試験例2と同様に行った。

結果は表3に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群5匹の平均値±標準偏差を示す。

被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、有意にヒドロキシプロリン含量が低下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

[0546] 表3:

<u>投与群</u>	<u>ヒドロキシプロリン含有量</u> <u>(mg/g protein)</u>
正常マウス	6.7 ± 1.26
UUO処置+溶媒	12.7 ± 1.14 #
UUO処置+化合物r320(0.1%混餌)	9.44 ± 0.53 *
<u>UUO処置+化合物r320(0.3%混餌)</u>	<u>9.19 ± 0.38 *</u>

[表中、#は、正常マウス群に対してStudentのt検定において $p < 0.05$ であることを示し、**は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定において $p < 0.05$ であることを示す]。

[0547] 試験例4: マウスDMN肝線維症モデルを用いた抗線維化作用の測定

肝臓の線維化モデルであるマウスDMN肝線維症モデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物r384を用いた。

6週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購入し、予備飼育の後、実験に供した。

体重を指標に、ビヒクル投与群(n=6)と、被験化合物投与群(n=7)とに群分けした後、生理食塩水で希釈したジメチルニトロソアミン(DMN)を15mg/kgになるように週3回、3週間腹腔内投与し、肝線維化を惹起させた。

被験化合物の投与は、DMN投与初日より行った。粉末飼料CE-2(日本クレア株式会社より入手可能)に、被験化合物は0.015、0.03、および0.06%になるように混和させたものを、食餌として各群のマウスに与えた。

21日後、エーテル麻酔下に開腹し、心臓より心採血を行い、肝線維化の指標である血中ヒアルロン酸をヒアルロン酸プレート(中外製薬株式会社)にて測定した。

[0548] 結果は表4に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群6匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、DMNを投与したマウス肝臓では血中ヒアルロンサン量が増加し、細胞外基質が肝臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群では、溶媒投与群と比較して血中ヒアルロン酸量が低下しており、この化合物が肝臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

[0549] 表4:

投与群	血中ヒアルロン酸量(ng/ml)
正常マウス	113.8 ± 14.9
DMN投与+溶媒	326.4 ± 47.1 ##
DMN投与+化合物r384 (0.015%混餌)	167.8 ± 25.0 *
DMN投与+化合物r384 (0.03%混餌)	108.5 ± 9.0 **
DMN投与+化合物r384 (0.06%混餌)	97.2 ± 11.0 **

[表中、##は、正常マウス群に対してStudentのt検定において $p < 0.01$ であることを示し、*、**は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定においてそれぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ であることを示す]。

[0550] 試験例5: ラット一側尿管結紮(UUO)モデルを用いた抗線維化作用の測定

腎臓の線維化モデルである、ラット一側尿管結紮 (unilateral ureteral obstruction, UUO) モデルを用いて、本発明書記載の化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、化合物50および化合物159を用いた。

6週齢の雄性SDラット(日本チャールズリバー株式会社より入手可能)を購入し、予備飼育の後、実験に供した。食餌および飲水に関してはそれぞれ、固形飼料CE-2(日本クレア株式会社より入手可能)および滅菌水道水を自由摂取で与えた。

ラットをペントバルビタール麻酔下に開腹し、左腎の尿管を結紮した。その後、閉腹し、体重を指標に、ビヒクル投与群(n=6)、被験物質投与群(n=6)に群分けした。

被験化合物は、尿管結紮初日より、粉末飼料CE-2(日本クレア株式会社)に0.03、0.1%になるように混和させたものを、食餌として与えた。

[0551] 7日間混餌にて化合物を投与した後、左腎臓を摘出し、臓器線維化の指標であるヒドロキシプロリン量を以下の方法に従って、測定した。すなわち、腎臓断片を6N HCl内に入れ、ホモジナイズした後、ヒートブロック上において、130℃、3時間加熱して、蛋白質を加水分解した。その後、該腎臓断片懸濁液に、適当量の4N NaOHを加えて中和した。これを遠心(1000rpm、5分、室温)した後、その上清を腎臓抽出液として得た。次いで、この腎臓抽出液に、クロラミンT液、過塩素酸溶液(31.5mlの60%過塩素酸を蒸留水で100mlに調整したもの)、および、p-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液(p-ジメチルアミノベンズアルデヒド20gをメチルセルロースで100mlに調整したもの)を加えて、これを60℃において20分反応させた後、557nmの吸光度を測定した。測定データより、対照作製したヒドロキシプロリンの検量線に基づいて、ヒドロキシプロリン含量を求めた。さらに、このようにして求めたヒドロキシプロリン含有量を腎臓抽出液の総タンパク量に従って補正した。

[0552] 結果は表5aおよび表5bに示されるとおりであった。

値は各群6匹の平均値±標準偏差を示す。正常ラットと比較して、左腎尿管を結紮したラット腎臓ではヒドロキシプロリン含有量が増加し、細胞外基質が腎臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、ヒドロキシプロリン含量が低下しており、これら化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

[0553] 表5a:

投与群	ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)
正常ラット	4.47 ± 0.17
UUO処置+溶媒	8.24 ± 0.31 ###
UUO処置+化合物50 (0.03% 混餌)	7.33 ± 0.67
UUO処置+化合物50 (0.1% 混餌)	4.67 ± 0.22 ***

[0554] 表5b:

投与群	ヒドロキシプロリン含有量(mg/g)
正常ラット	18.84 ± 1.05
UUO処置+溶媒	27.16 ± 2.65 ###
UUO処置+化合物159 (0.03% 混餌)	22.47 ± 0.82
UUO処置+化合物159 (0.1% 混餌)	17.28 ± 0.87 ***

[これら表中、###は、正常ラット群に対してStudentのt検定において $p < 0.001$ であることを示し、***は、UUO処置+溶媒群に対してStudentのt検定において $p < 0.001$ であることを示す]。

[0555] 試験例6: A549細胞を用いた細胞増殖阻害作用の測定

ヒト肺ガン上皮由来のA549細胞(ATCCより入手可能)を 3×10^4 個/mlになるように10%FCSを含むDMEM/F12培地で懸濁させ、 $100 \mu\text{l}$ ずつ96穴プレートに播種した。

翌日、DMSOで10mMに調整された被験物質のストック溶液を、血清を含まないDMEM/F12培地で評価濃度の2倍の用量($60 \mu\text{M}$)になるように調整した。これを前日に播種した96穴プレートの培地を除去した後、 $50 \mu\text{l}$ ずつプレートに添加した。次いでここに10%血清を含むDMEM/F12培地を $50 \mu\text{l}$ 添加し、 37°C にて40時間培養した。

なお、血清の終濃度および評価化合物濃度はそれぞれ5%、30 μ Mであった。またここで被験物質としては、前記例において合成した本発明による化合物を使用した。比較例としては、WO2004/018430に記載の化合物261、269および274を用いた。

[0556] 40時間後に、培養液を除去した後、counting kit-8 (Dojindo社より購入)を血清を含まないF12培地にて10倍に希釈した溶液を、100 μ l加えて、37°Cにおいて20分から30分培養した。適当に発色されたことを確認した後、450nmでの吸光度をARVO (フラックベルトールドジャパンから購入)にて測定した。なお、被験物質をした添加ウェルでの細胞増殖阻害率は、被験物質を添加していないウェルでの吸光度の値を0%、細胞を含まないウェルでの値を100%として求めた。

[0557] 結果は表6に示されるとおりであった。

公知の化合物が約30%から45%程度細胞増殖を阻害したのに対し、被験化合物はほとんど細胞増殖阻害作用を示さず、薬剤としてのポテンシャルが著しく向上されていることを確認することができた。

[0558] 表6:

<u>被験化合物</u>	<u>細胞増殖阻害率(%)</u>
WO2004/018430の化合物261	44
WO2004/018430の化合物269	45
化合物205	9
化合物179	-3
化合物181	-7
化合物182	-8
化合物184	8
化合物186	-2
化合物187	0
WO2004/018430の化合物274	25
化合物192	3
化合物194	-15

化合物200	0
化合物201	2
化合物202	8
化合物204	-9
化合物206	-1
化合物217	4
化合物222	6
化合物225	8

[0559] 試験例7: BMPシグナル阻害作用の測定(インビトロ試験)

本発明による化合物のBMPシグナルに対する抑制作用を、TGFbおよびBMPシグナルを同時に観察することができる細胞株を用いて検討した。

具体的には、TGFbおよびBMPのシグナルを検出可能なレポーター・プラスミドをヒト肝癌細胞株であるHepG2(ATCCより入手可能)に遺伝子導入し、安定的に両レポータープラスミドを保持する細胞株を作製し、これを評価細胞として用いた。TGFbシグナル検出用レポータープラスミドおよびBMPシグナル検出用レポータープラスミドは以下のようにして作製した。TGFbシグナル検出用プラスミドは、ルシフェラーゼ遺伝子上流に、TGF β シグナル伝達因子であるSmad2/3の結合配列をタンデムに4個繋げたプラスミド(p(SBE)4-Luc/hygro)を作製し用いた。BMPシグナル用プラスミドは、ルシフェラーゼ遺伝子上流に、BMPシグナル伝達因子であるSmad1/5/8の結合配列をタンデムに12個連結させたプラスミド(p(GCCG)12-Luc/neo)をMol Biol Cell. 2000 11(2):555-65.に記載の方法に準じて作成し用いた。

この細胞に、被験化合物と、TGF β -1(2ng/ml)もしくはBMP4(20ng/ml)とを添加して4時間培養した。なおここで被験化合物としては、前記例において合成した本発明による化合物をそれぞれ使用した。比較例としては、WO2004/018430に記載の化合物261、269および274を用いた。培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を化学発光法(Steady Glo(商標), Luciferase assay system, プロメガ株式会社より入手可能)により測定した。

同様にして、コントロールとして、TGF β のみもしくはBMP4 のみを添加して細胞を培養した場合と、TGF β 、BMP4および被験化合物のいずれも添加しないで培養した場合とについてもルシフェラーゼ活性を測定した。

これらの測定結果に基づいて、TGF β およびBMP4に対する化合物の阻害活性IC₅₀を算出し、BMP4に対するキナーゼ選択性を以下の方法にて求めた。

BMP4に対するキナーゼ選択性(倍) = BMP4シグナルに対する阻害活性(IC₅₀) / TGF β シグナルに対する阻害活性(IC₅₀)

[0560] 結果は表7に示されるとおりであった。

公知の化合物が4倍から10倍程度の選択性しかなかったのに対し、被験化合物はいずれも20倍以上のBMPシグナルに対する選択性を有しており、薬剤としてのポテンシャルが著しく向上されていることを確認することができた。

[0561] 表7:

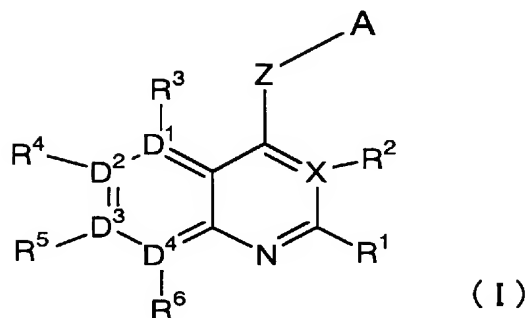
<u>被験化合物</u>	<u>BMPに対する選択性(倍)</u>
WO2004/018430の化合物261	4. 1
WO2004/018430の化合物269	11. 9
化合物181	308
化合物182	195
化合物184	>428
化合物187	72
WO2004/018430の化合物274	6. 7
化合物192	>176
化合物194	51
化合物200	75
<u>化合物202</u>	<u>21. 4</u>

[0562] 本願は、先願である特願2004-45383号(2004年2月20日出願)に基づくものであってその優先権の利益を主張するものであり、その開示内容は全体がここで参照により本願明細書の一部として組み込まれる。

請求の範囲

[1] 式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:

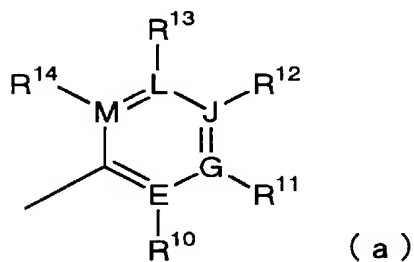
[化1]



[上記式(I)中、

Aは、下記式(a)の基を表し:

[化2]



Zは、 $-O-$ 、 $-N(-R^Z)-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し(ここで R^Z は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なってもよく、CまたはNを表し、

$R^1 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なってもよく、

(1)水素原子;

(2)ハロゲン原子;

(3)水酸基;

(4)シアノ基;

(5)ニトロ基;

- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;
- (10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6) C1-6アルキル基、(7) C2-6アルケニル基、(8) C2-6アルキニル基、(9) C1-6アルコキシ基、および(10) C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、または5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基またはフェニル基により置換されていてもよい)、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基、または、5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)、

(VII) $-\text{NHCONHR}^{\text{VII}}$ (ここで、 R^{VII} はC1-4アルキル基を表す)、

(VIII) $-\text{OCOR}^{\text{VIII}}$ 基(ここで R^{VIII} は、アミノ基により置換されていてもよい、C1-6アルキル基を表す)、または、

(IX) $-\text{NSO}_2\text{R}^{\text{IX}}$ 基(ここで R^{IX} は、C1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい};

- (11) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 基;
- (12) $-\text{CO}-\text{OR}^{\text{c}}$ 基;
- (13) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 基;

{ここで、前記(11)～(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

- (14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；
- (15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基
- (17) $-OCOR^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す)；または、
- (18) $-OSO_2R^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

、
を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 R^2-R^6 、および $R^{10}-R^{14}$ のうち、それが結合する D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子である場合には、

I) R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基、(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基(このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されていてもよいC1-4アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。

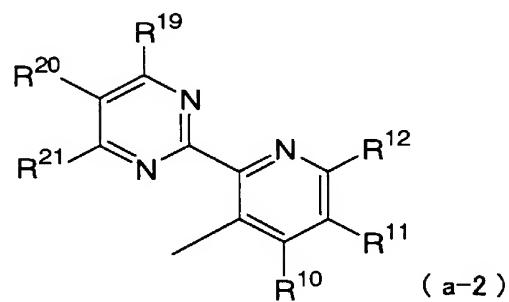
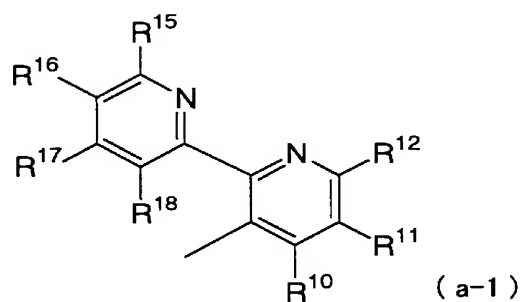
[2] D^1-D^4 の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

[3] D^1 が窒素原子を表し、かつ、 D^2-D^4 が全て炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

[4] D^2 が窒素原子を表し、かつ、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

- [5] 式(a)の基において、E、G、J、L、およびMのうちのいずれかが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項2〜4のいずれか一項に記載の化合物。
- [6] Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項2〜4のいずれか一項に記載の化合物。
- [7] R^{10} が水素原子を表し、かつ
 R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項2〜6のいずれか一項に記載の化合物。
- [8] R^{14} が、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基である、請求項2〜7のいずれか一項に記載の化合物。
- [9] R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基である、請求項8に記載の化合物。
- [10] Aが、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す、請求項2〜9のいずれか一項に記載の化合物：

[化3]



[上記式中、

R^{10} 〜 R^{12} は、請求項1の定義と同義であり、

R^{15} 〜 R^{18} 、および R^{19} 〜 R^{21} は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(

ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっていてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[11] 式(a-1)または式(a-2)の基において、 $R^{15}-R^{18}$ 、および $R^{19}-R^{21}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10に記載の化合物。

[12] R^{10} が水素原子を表し、
 R^{11} および R^{12} が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ

式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}-R^{18}$ および $R^{19}-R^{21}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10または11に記載の化合物。

[13] R^{10} が水素原子を表し、
 R^{11} および R^{12} が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ

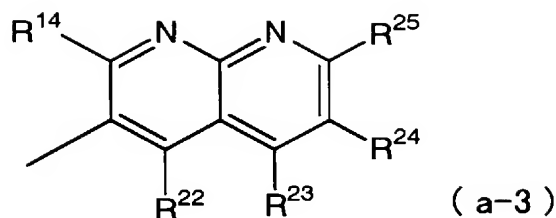
式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15}-R^{18}$ および $R^{19}-R^{21}$ が全て、水素原子である、請求項10または11に記載の化合物。

[14] Zは-O-を表し、Xは炭素原子を表し、 R^1-R^3 および R^6 は水素原子を表す、請求項12または13に記載の化合物。

[15] R^{10} が水素原子を表し、かつ
 R^{11} および R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項2-6のいずれか一項に記載の化合物。

[16] R^{11} および R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項15に記載の化合物。

[17] Aが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項2-4のいずれか一項に記載の化合物：
[化4]



[上記式中、

R^{14} は、請求項1の定義と同義であり、

R^{22} 〜 R^{25} は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[18] 式(a-3)の基中 R^{22} 〜 R^{25} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項17に記載の化合物。

[19] 式(a-3)の基中 R^{22} 〜 R^{25} が全て、水素原子を表す、請求項17に記載の化合物。

[20] R^{14} が、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す、請求項17〜19のいずれか一項に記載の化合物。

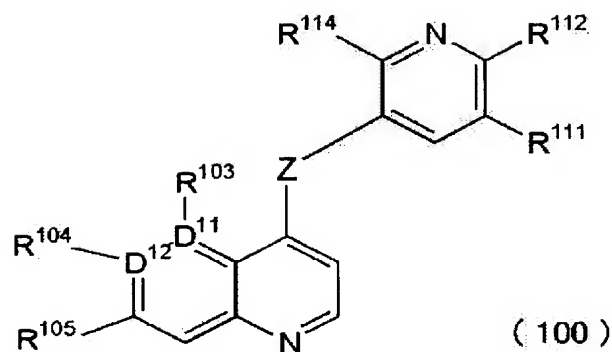
[21] R^{14} が、非置換C1-4アルキル基を表す、請求項20に記載の化合物。

[22] R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項20に記載の化合物。

[23] Xが炭素原子を表し、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す、請求項2〜22のいずれ

か一項に記載の化合物。

- [24] D^1 が窒素原子を表して、 D^2 — D^4 が全て炭素原子を表し、かつ
 R^6 が水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [25] D^2 が窒素原子を表して、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表し、かつ
 R^3 が水素原子またはハロゲン原子を表して、 R^6 が水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [26] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が全て、水素原子を表す、請求項23に記載の化合物。
- [27] R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、
(1)水素原子；
(2)ハロゲン原子；
(3)水酸基；
(6)C1—6アルキル基；
(9)C1—6アルコキシ基；
(12)—CO—OR^c基；
(13)—CO—NR^dR^e基；
(14)飽和もしくは不飽和の3—9員の炭素環式基；
(15)飽和もしくは不飽和の3—9員の複素環式基；
(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8—12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(17)—OCOR^k基(ここでR^kは、C1—4アルキル基を表す)；または、
(18)—OSO₂R^L基(ここでR^Lは、C1—4アルキル基を表す)
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)
を表す、請求項2—26のいずれか一項に記載の化合物。
- [28] Zが—O—を表す、請求項1—27のいずれか一項に記載の化合物。
- [29] Xが炭素原子である、請求項1—28のいずれか一項に記載の化合物。
- [30] 式(I)が下記式(100)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：
- [化5]



[上記式(100)中、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

D^{11} および D^{12} のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R^{103} は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R^{104} および R^{105} は、同一または異なってもよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

(6)C1-6アルキル基；

(9)C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

R^{111} および R^{112} は、同一または異なってもよく、水素原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R^{114} は、

(14'')飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または

(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、
を表す]。

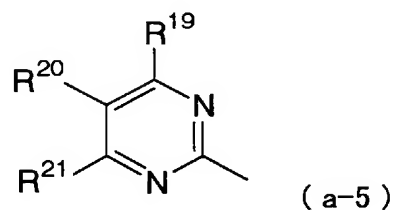
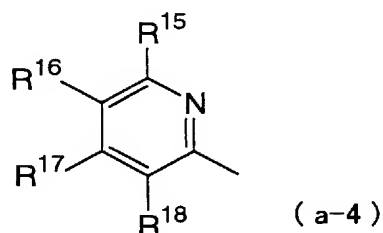
[31] Zが、 $-\text{O}-$ を表す、請求項30に記載の化合物。

[32] R^{103} が、水素原子を表す、請求項30または31に記載の化合物。

[33] R^{111} および R^{112} が共にメチル基を表すか、または
 R^{111} が水素原子を表して、かつ R^{112} がエチル基を表す、請求項30〜32のいずれか一項に記載の化合物。

[34] R^{114} が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項30〜33のいずれか一項に記載の化合物:

[化6]

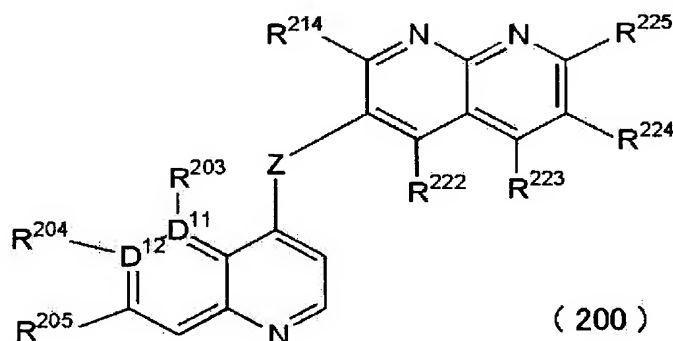


[上記式中、

$\text{R}^{15} \sim \text{R}^{18}$ 、および $\text{R}^{19} \sim \text{R}^{21}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される]。

- [35] $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ が全て、水素原子を表す、請求項34に記載の化合物。
- [36] R^{104} および R^{105} が共に、水素原子を表す、請求項30～35のいずれか一項に記載の化合物。
- [37] 式(I)が下記式(200)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

[化7]



[上記式(200)中、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

D^{11} および D^{12} のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R^{203} は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R^{204} および R^{205} は、同一または異なっているてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6アルキル基；

(9) C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

$R^{222} \sim R^{225}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R^{214} は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す]。

[38] Zが—O—を表す、請求項37に記載の化合物。

[39] R^{203} が、水素原子を表す、請求項37または38に記載の化合物。

[40] $R^{222} \sim R^{225}$ が全て、水素原子を表す、請求項37-39のいずれか一項に記載の化合物。

[41] R^{214} が、フェニル基を表す、請求項37-40のいずれか一項に記載の化合物。

[42] R^{214} が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項37-40のいずれか一項に記載の化合物。

[43] R^{204} および R^{205} が共に、水素原子を表す、請求項37-42のいずれか一項に記載の化合物。

[44] $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子を表し、

R^1 および R^2 が水素原子を表し、かつ

R^3 および R^6 が、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ

R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、

(4)シアノ基;

(5)ニトロ基;

(12)—CO—OR^e基;

(13)—CO—NR^dR^e基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、 R^d および R^e はその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}、

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}

を表す、請求項1に記載の化合物。

[45] R^4 および R^5 が、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す、請求項44に記載の化合物。

[46] Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項44または45に記載の化合物。

[47] R^{14} が、

(6) C1-6アルキル基;

(ここで、このアルキル基は、請求項1に従って置換されていてもよい)

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または

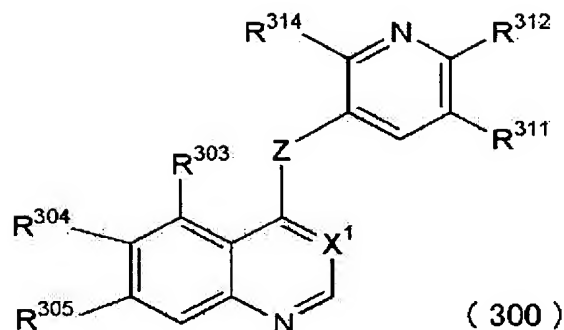
(16'') ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表す、請求項44-46のいずれか一項に記載の化合物。

[48] 式(I)が下記式(300)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:

[化8]



[上記式(300)中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

R^{303} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R^{304} および R^{305} は、同一または異なってもよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

(6)C1-6アルキル基；

(9)C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；

(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(17) $-OCOR^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す)；または、

(18) $-OSO_2R^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

R^{311} および R^{312} は、少なくとも一方がC1-4アルキル基を表して、他方が、水素原子、または、C1-4アルキル基を表し、かつ

R^{314} が、不飽和の6員の複素環式基を表す{ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}。]

[49] Zが、 $-\text{O}-$ を表し、

R^{303} が、水素原子を表し、かつ

R^{304} が、

(1) 水素原子;

(2) ハロゲン原子;

(3) 水酸基;

(9) C1-6アルコキシ基;

(17) $-\text{OCOR}^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す);または、

(18) $-\text{OSO}_2\text{R}^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

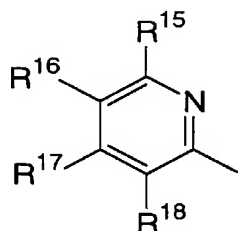
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

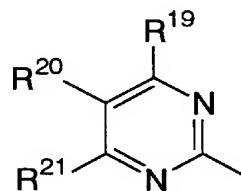
R^{305} が、水素原子、ハロゲン原子、または $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基を表し、

R^{314} が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項48に記載の化合物:

[化9]



(a-4)



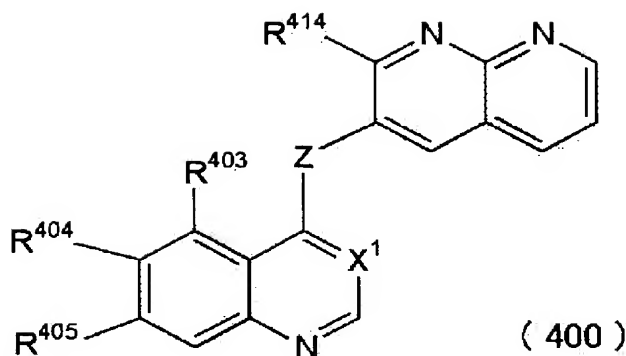
(a-5)

[上記式中、

$R^{15}-R^{18}$ 、および $R^{19}-R^{21}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン

原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される]。

- [50] R^{15} — R^{18} 、および R^{19} — R^{21} が、水素原子を表す、請求項49に記載の化合物。
- [51] X^1 が、CHを表す、請求項48-50のいずれか一項に記載の化合物。
- [52] R^{305} が、水素原子、フッ素原子、または—CO—NH₂基を表す、請求項48-51のいずれか一項に記載の化合物。
- [53] R^{311} および R^{312} が、同一または異なってもよい、C1-4アルキル基を表す、請求項48-52のいずれか一項に記載の化合物。
- [54] R^{311} および R^{312} が共に、メチル基を表す、請求項53に記載の化合物。
- [55] R^{311} が、水素原子を表し、かつ、
 R^{312} が、C1-4アルキル基を表す、請求項48-52のいずれか一項に記載の化合物。
- [56] R^{311} が、水素原子を表し、かつ、
 R^{312} が、メチル基を表す、請求項55に記載の化合物。
- [57] R^{311} が、水素原子を表し、かつ、
 R^{312} が、エチル基を表す、請求項55に記載の化合物。
- [58] R^{304} が、C1-6アルコキシ基(ここで、この基は請求項1に従って置換されていてもよい)である、請求項48-57のいずれか一項に記載の化合物。
- [59] R^{304} が、水酸基で置換されたC1-6アルコキシ基を表す、請求項58に記載の化合物。
- [60] R^{304} が、—O(CH₂)_{m1}—OH(ここでm1は2-4の整数を表す)を表す、請求項58に記載の化合物。
- [61] R^{304} が、—OC₂H₅—OHを表す、請求項58に記載の化合物。
- [62] 化合物181、188、192、200、202、および205からなる群より選択される、請求項48に記載の化合物。
- [63] 式(I)が下記式(400)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物:
[化10]



[上記式(400)中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

R^{403} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R^{404} および R^{405} は、同一または異なっているいてもよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

(6)C1-6アルキル基；

(9)C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^e$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；

(16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

(17) $-OCOR^k$ 基(ここで R^k は、C1-4アルキル基を表す)；または、

(18) $-OSO_2R^l$ 基(ここで R^l は、C1-4アルキル基を表す)

(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されているいてもよい)

を表し、

R^{414} は、

(6)C1-6アルキル基；

(ここで、このアルキル基は、請求項1に従って置換されていてもよい)

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または

(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、
を表す]。

[64] Zが、 $-\text{O}-$ を表し、

R^{403} が、水素原子を表し、かつ

R^{414} が、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

二環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)
を表す、請求項63に記載の化合物。

[65] X^1 が、CHを表し、

Zが、 $-\text{O}-$ を表し、

R^{403} が、水素原子を表し、

R^{404} および R^{405} の一方が、水酸基で置換されたC1-4アルコキシ基を表し、他方が

無置換のC1-4アルコキシ基を表し、かつ

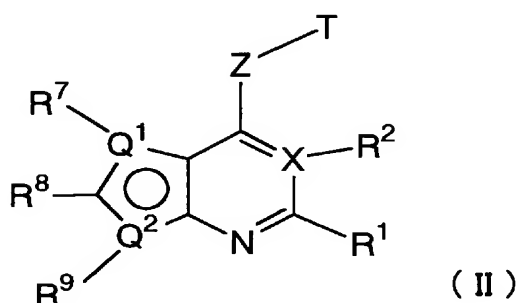
R⁴¹⁴が、フェニル基を表す、請求項63に記載の化合物。

[66] 化合物178である、請求項63に記載の化合物。

[67] 化合物1-27、30、31、37-70、73、74、81-179、および181-225からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

[68] 式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

[化11]



[上記式(II)中、

Tは、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、
ここでこの基Tは、下記の(2)-(16)の基により置換されていてもよく：

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(4) シアノ基；

(5) ニトロ基；

(6) C1-6アルキル基；

(7) C2-6アルケニル基；

(8) C2-6アルキニル基；

(9) C1-6アルコキシ基；

(10) C1-6アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

(I) 水酸基、

(II) ハロゲン原子、

(III) C1-4アルコキシ基、

(IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)により置換されていてもよい}；

(11)-NR^aR^b基；

(12)-CO-OR^c基；

(13)-CO-NR^dR^e基；

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)により置換されていてもよく、

さらに、R^dおよびR^eはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3-9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの

複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

基T上の隣接する2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

Q^1 、および Q^2 は、同一または異なっているいてもよく、C、S、OまたはNを表し、

Xは、CまたはNを表し、

Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-\text{R}^z)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し(ここで R^z は、水素原子または非置換のC1-4アルキル基を表す)、

R^1 、 R^2 、および $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ は、同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

- (3) 水酸基;
- (4) シアノ基;
- (5) ニトロ基;
- (6) C1-6アルキル基;
- (7) C2-6アルケニル基;
- (8) C2-6アルキニル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;
- (10) C1-6アルキルチオ基;

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい};

- (11) $-NR^aR^b$ 基;
- (12) $-CO-OR^c$ 基;
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基;

{ここで、前記(11)-(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

- (a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3-9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

、

を表し、

Q^1 および Q^2 を含む式(II)中の5員環部分は芳香環を表し、

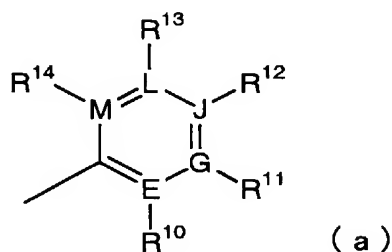
ただし、Xが窒素原子である場合には、 R^2 は存在せず、かつ、

R^7 および R^9 のうち、それが結合する Q^1 および Q^2 が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する Q^1 および Q^2 が共に窒素原子であ

るときはそのいずれか一方は存在しない]。

[69] Tが、下記式(a)の基を表す、請求項68に記載の化合物：

[化12]



[上記式中、

E、G、J、L、およびMは、同一または異なってもよく、CまたはNを表し、かつ
R¹⁰〜R¹⁴は、同一または異なってもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C1-6アルキル基；
- (7) C2-6アルケニル基；
- (8) C2-6アルキニル基；
- (9) C1-6アルコキシ基；
- (10) C1-6アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6)C1-6アルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アル
キニル基、(9)C1-6アルコキシ基、および(10)C1-6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C1-4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、
- (V) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換さ

れていてもよい、飽和もしくは不飽和の3〜9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC1-4アルキル基は、水酸基、またはC1-4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}；

(11) $\text{—NR}^a\text{R}^b$ 基；

(12) —CO—OR^c 基；

(13) $\text{—CO—NR}^d\text{R}^e$ 基；

{ここで、前記(11)〜(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C1-4アルコキシ基、

(d) C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3〜9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3〜9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3〜9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3〜9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8〜12員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}

を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、 $\text{R}^{10}-\text{R}^{14}$ のうち、それが結合するE、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在しない]。

[70] Q^1 が硫黄原子を表し、かつ Q^2 が炭素原子を表す、請求項68または69に記載の化合物。

[71] Q^1 が炭素原子を表し、かつ Q^2 が硫黄原子を表す、請求項68または69に記載の化合物。

[72] 式(a)の基において、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項69〜71のいずれか一項に記載の化合物。

[73] Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項72に記載の化

合物。

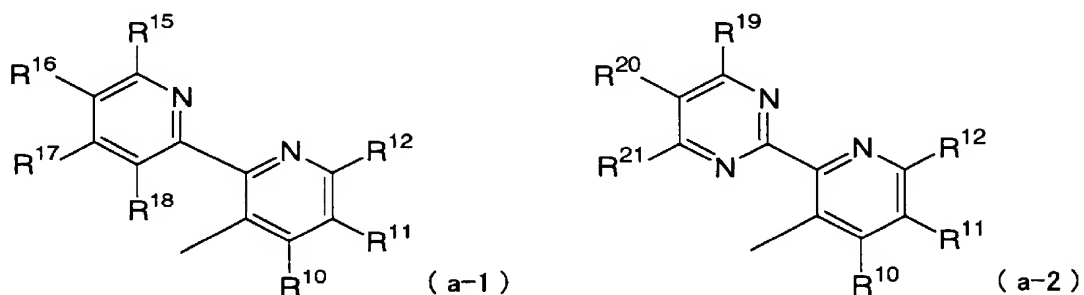
[74] R^{10} が水素原子を表し、かつ

R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項69-73のいずれか一項に記載の化合物。

[75] R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基である、請求項69-74に記載の化合物。

[76] Tが、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す、請求項69-75のいずれか一項に記載の化合物：

[化13]



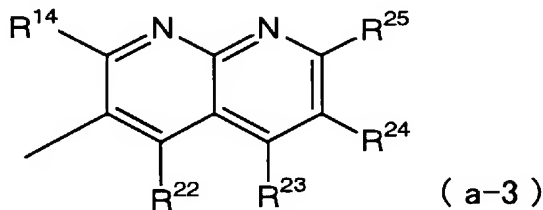
[上記式中、

R^{10} 〜 R^{12} は、請求項69の定義と同義であり、

R^{15} 〜 R^{18} 、および R^{19} 〜 R^{21} は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[77] 式(a-1)または式(a-2)の基において、 R^{15} 〜 R^{18} 、および R^{19} 〜 R^{21} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項76に記載の化合物。

- [78] R^{10} が水素原子を表し、
 R^{11} および R^{12} が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ
式(a-1)または式(a-2)の基中の R^{15} 〜 R^{18} および R^{19} 〜 R^{21} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項76に記載の化合物。
- [79] R^{10} が水素原子を表し、
 R^{11} および R^{12} が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ
式(a-1)または式(a-2)の基中の R^{15} 〜 R^{18} および R^{19} 〜 R^{21} が全て、水素原子である、請求項76に記載の化合物。
- [80] R^{10} が水素原子を表し、かつ
 R^{11} および R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項76〜79のいずれか一項に記載の化合物。
- [81] R^{11} および R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項80に記載の化合物。
- [82] Tが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項76〜79のいずれか一項に記載の化合物
:
- [化14]



[上記式中、

R^{14} は、請求項69の定義と同義であり、

R^{22} 〜 R^{26} は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素

原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)を表す]。

[83] 式(a-3)の基中 $\text{R}^{22}-\text{R}^{25}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項82に記載の化合物。

[84] 式(a-3)の基中 $\text{R}^{22}-\text{R}^{25}$ が全て、水素原子を表す、請求項82に記載の化合物。

[85] R^{14} が、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す、請求項82-84のいずれか一項に記載の化合物。

[86] R^{14} が、非置換C1-4アルキル基を表す、請求項85に記載の化合物。

[87] R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項85に記載の化合物。

[88] Xが炭素原子を表し、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す、請求項68-87のいずれか一項に記載の化合物。

[89] Q^1 が硫黄原子を表して、 Q^2 が炭素原子を表し、かつ、 R^9 が水素原子を表す、請求項68-88に記載の化合物。

[90] Q^1 が炭素原子を表して、 Q^2 が硫黄原子を表し、かつ、 R^7 が水素原子を表す、請求項68-88のいずれか一項に記載の化合物。

[91] R^1 および R^2 が水素原子を表す、請求項68-90のいずれか一項に記載の化合物。

[92] R^7-R^9 が、同一または異なってもよく、
(1)水素原子；

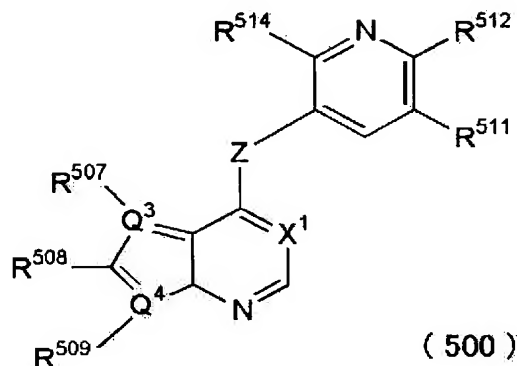
(2)ハロゲン原子；
 (3)水酸基；
 (6)C1-6アルキル基；
 (9)C1-6アルコキシ基；
 (14)飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基；
 (15)飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基；または
 (16)二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
 (ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい)
 を表す、請求項68-91のいずれか一項に記載の化合物。

[93] Zが-O-を表す、請求項68-92のいずれか一項に記載の化合物。

[94] Xが炭素原子である、請求項68-93のいずれか一項に記載の化合物。

[95] 式(I)が下記式(500)で表される、請求項68に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

[化15]



[上記式(500)中、

X¹は、CH、またはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

Q³およびQ⁴のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

R⁵⁰⁷〜R⁵⁰⁹は、同一または異なってもよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3) 水酸基;

(6) C1-6アルキル基;

(9) C1-6アルコキシ基;

(12) $-\text{CO}-\text{OR}^{\circ}$ 基;

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\circ}$ 基;

(14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;

(15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい)
を表し、

R^{511} および R^{512} は、同一または異なってもよく、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、

R^{514} は、

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基;

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基;または

(16'') 二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基;

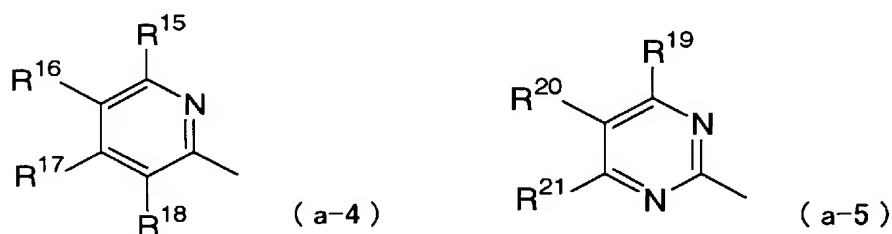
{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^{\text{f}}$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$ 基(ここで、 R^{f} 、 R^{g} 、および R^{h} は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、
を表す]。

[96] Q^3 が硫黄原子を表し、かつ Q^4 が炭素原子を表す、請求項95に記載の化合物。

[97] Q^3 が炭素原子を表し、かつ Q^4 が硫黄原子を表す、請求項95に記載の化合物。

- [98] Zが、—O—を表す、請求項95～97のいずれか一項に記載の化合物。
- [99] R^{511} および R^{512} が共にメチル基を表すか、または
 R^{511} が水素原子を表して、かつ R^{512} がエチル基を表す、請求項95～98のいずれか一項に記載の化合物。
- [100] R^{514} が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項95～99のいずれか一項に記載の化合物：

[化16]



[上記式中、

R^{15} ～ R^{18} 、および R^{19} ～ R^{21} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される]。

- [101] R^{15} ～ R^{18} 、および R^{19} ～ R^{21} が全て、水素原子を表す、請求項100に記載の化合物。

- [102] Q^3 が硫黄原子を表し、
 Q^4 が炭素原子を表し、
 R^{508} が、

水素原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R^{509} が水素原子を表す、請求項95、および98～101のいずれか一項に記載の化

合物。

[103] R^{508} が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項102に記載の化合物。

[104] Q^3 が炭素原子を表し、

Q^4 が硫黄原子を表し、かつ

R^{507} および R^{508} が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される、請求項95、および98-101のいずれか一項に記載の化合物。

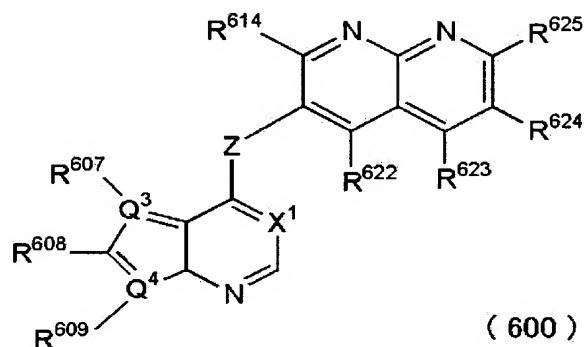
[105] R^{507} および R^{508} が共に、水素原子であるか、

R^{507} および R^{508} が共に、メチル基であるか、または

R^{507} がメチル基であって、 R^{508} が水素原子であるか、のいずれかである、請求項104に記載の化合物。

[106] 式(I)が下記式(600)で表される、請求項69に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

[化17]



[上記式(600)中、

X^1 は、CH、またはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

Q^3 および Q^4 のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

R^{607} - R^{609} は、同一または異なってもよく、

(1)水素原子；

(2)ハロゲン原子；

(3)水酸基；

- (6) C1-6アルキル基;
- (9) C1-6アルコキシ基;
- (12) $-\text{CO}-\text{OR}^{\circ}$ 基;
- (13) $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\circ}$ 基;
- (14) 飽和もしくは不飽和の3-9員の炭素環式基;
- (15) 飽和もしくは不飽和の3-9員の複素環式基;または
- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8-12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項68に従って置換されていてもよい)

を表し、

$\text{R}^{622}-\text{R}^{625}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、

R^{614} は、

非置換C1-4アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基
を表す]。

- [107] Zが、 $-\text{O}-$ を表す、請求項106に記載の化合物。
- [108] $\text{R}^{622}-\text{R}^{625}$ が全て、水素原子を表す、請求項106または107に記載の化合物。
- [109] R^{614} が、フェニル基を表す、請求項106-108のいずれか一項に記載の化合物。
- [110] R^{614} が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項106-108のいずれか一項に記載の化合物。
- [111] Q^3 が硫黄原子を表し、
 Q^4 が炭素原子を表し、
 R^{608} が、
水素原子、
C1-4アルキル基、
飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C1-2アルキル基、または(ix') C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R^{609} が水素原子を表す、請求項106-110のいずれか一項に記載の化合物。

[112] R^{608} が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項111に記載の化合物。

[113] Q^3 が炭素原子を表し、

Q^4 が硫黄原子を表し、かつ

R^{607} および R^{608} が、水素原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択される、請求項106-110のいずれか一項に記載の化合物。

[114] R^{607} および R^{608} が共に、水素原子であるか、

R^{607} および R^{608} が共に、メチル基であるか、または

R^{607} がメチル基であって、 R^{608} が水素原子であるか、のいずれかである、請求項113に記載の化合物。

[115] 化合物28、29、32-35、71、72、75-78、および180からなる群より選択される、請求項68に記載の化合物。

[116] 請求項1-115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

[117] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる、請求項116に記載の医薬組成物。

[118] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項117に記載の医薬組成物。

[119] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うつ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項117に記載の医薬組成物。

[120] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項117に記載の医薬組成物。

- [121] 細胞の体外増幅に用いることができる、請求項116に記載の医薬組成物。
- [122] 請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、TGF β 阻害剤。
- [123] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者に、治療上もしくは予防上の有効量の請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含んでなる、TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法。
- [124] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項123に記載の方法。
- [125] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うつ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項123に記載の方法。
- [126] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項123に記載の方法。
- [127] 体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して、細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法。
- [128] 目的とする細胞が血液幹細胞である、請求項127に記載の方法。
- [129] 体外または体内に存在する細胞に対して、請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物の有効量を適用することを含んでなる、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害する方法。
- [130] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤を製造するための、請求項1〜115のいずれか一項に記載の化合物の使用。
- [131] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項130に記載の使用。
- [132] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うつ血性の心疾患、潰瘍、

瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項130に記載の使用。

- [133] TGF β 阻害が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項130記載の使用。
- [134] TGF β 阻害剤を製造するための、請求項1～115のいずれか一項に記載の化合物の使用。
- [135] 細胞の体外増幅促進剤を製造するための、請求項1～115のいずれか一項に記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), CHEMCAST (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-500890 A (Zenaca Ltd.), 23 January, 2001 (23.01.01), Claims; examples & WO 98/13350 A1 & AU 9743137 A & NO 9901423 A & NZ 334125 A & EP 929526 A1 & CN 1237963 A & MX 9902796 A1 & KR 2000/048575 A	1-9, 15-16, 23-29, 44-47, 116-122, 130-135
X	WO 2003/033472 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 24 April, 2003 (24.04.03), Claims; examples & EP 1447405 A1 & AU 2002/343997 A1 & JP 2003-536212 A & US 2005/049264 A1	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47, 116-122, 130-135
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 March, 2005 (17.03.05)		Date of mailing of the international search report 05 April, 2005 (05.04.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002610

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/018430 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 04 March, 2004 (04.03.04), Claims; examples & AU 2003/257666 A1	1, 7-29, 44-67, 116-122, 130-135
P, X	WO 2004/063365 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 29 July, 2004 (29.07.04), Claims; examples (Family: none)	1, 7-29, 44-67, 116-122, 130-135
X	YAGI M. et al., "Selective Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Receptor Autophosphorylation and PDGF-Mediated Cellular Events by a Quinoline Derivative", 1997, Vol.234, pages 285 to 292	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47
X	JP 01-246263 A (Eli Lilly and Co.), 02 October, 1989 (02.10.89), Claims; examples & EP 326330 A1 & AU 8928728 A & BR 8900356 A & FI 8900423 A & ZA 8900626 A & CN 1034925 A	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47
X	JP 2002-536414 A (Astra Zeneca AB.), 29 October, 2002 (29.10.02), Claims; examples & WO 2000/47212 A1 & AU 2000/24475 A & NO 2001/03882 A & EP 1154774 A1 & BR 2000/08128 A & KR 2001/102044 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116-122, 130-135
X	JP 2000-515114 A (Zenaca Ltd.), 14 November, 2000 (14.11.00), Claims; examples & WO 97/22596 A1 & AU 9711061 A & EP 873319 A1 & BR 9612043 A & CN 1205694 A & US 5962458 A & KR 2000/064455 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116-122, 130-135
X	WO 95/15758 A1 (ROHNE POULENC ROBER PHARMACEUTICAL INC.), 15 June, 1995 (15.06.95), Claims; examples & AU 9513050 A & US 5480883 A & EP 871448 A1	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116-122, 130-135
X	WO 95/24190 A2 (SUGEN, INC.), 14 September, 1995 (14.09.95), Claims; examples & AU 9520968 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116-122, 130-135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002610

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/02409 A1 (VERNALIS RESEARCH LTD.), 11 January, 2001 (11.01.01), Claims; examples & AU 2000/55578 A & EP 1192164 A1 & JP 2003-503504 A	68-70, 72-75, 89, 91-93, 116-122, 130-135
X	JP 04-217685 A (BASF AG.), 07 August, 1992 (07.08.92), Claims; examples & EP 447891 A1 & DE 4008726 A & CA 2038521 A	68-70, 72-75, 89, 91-93, 116-122, 130-135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002610

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 123-129
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 123 to 129 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D401/14, 409/14, 405/14, 417/14, 471/04, 495/04, 519/00, 215/22, 239/88, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/4375, 31/444, A61P1/04, 1/16</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>												
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)、CHEMCAST (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2001-500890 A、(ゼネカ リミテッド)、2001.01.23、 特許請求の範囲、実施例 & WO 98/13350 A1 & AU 9743137 A & NO 9901423 A & NZ 334125 A & EP 929526 A1 & CN 1237963 A & MX 9902796 A1 & KR 2000/048575 A</td> <td>1-9, 15-16, 23-29, 44-47, 116-122, 130- 135</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2003/033472 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2003.04.24、 特許請求の範囲、実施例 & EP 1447405 A1 & AU 2002/343997 A1 & JP 2003-536212 A & US 2005/049264 A1</td> <td>1, 7-9, 23, 26-29, 44-47, 116-122, 130- 135</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	JP 2001-500890 A、(ゼネカ リミテッド)、2001.01.23、 特許請求の範囲、実施例 & WO 98/13350 A1 & AU 9743137 A & NO 9901423 A & NZ 334125 A & EP 929526 A1 & CN 1237963 A & MX 9902796 A1 & KR 2000/048575 A	1-9, 15-16, 23-29, 44-47, 116-122, 130- 135	X	WO 2003/033472 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2003.04.24、 特許請求の範囲、実施例 & EP 1447405 A1 & AU 2002/343997 A1 & JP 2003-536212 A & US 2005/049264 A1	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47, 116-122, 130- 135
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号										
X	JP 2001-500890 A、(ゼネカ リミテッド)、2001.01.23、 特許請求の範囲、実施例 & WO 98/13350 A1 & AU 9743137 A & NO 9901423 A & NZ 334125 A & EP 929526 A1 & CN 1237963 A & MX 9902796 A1 & KR 2000/048575 A	1-9, 15-16, 23-29, 44-47, 116-122, 130- 135										
X	WO 2003/033472 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2003.04.24、 特許請求の範囲、実施例 & EP 1447405 A1 & AU 2002/343997 A1 & JP 2003-536212 A & US 2005/049264 A1	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47, 116-122, 130- 135										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>17. 03. 2005</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>05. 4. 2005</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>原田 隆興</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 2004/018430 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2004.03.04、 特許請求の範囲、実施例 & AU 2003/257666 A1	1, 7-29, 44-67, 116- 122, 130-135
P X	WO 2004/063365 A1、(麒麟麦酒株式会社)、2004.07.29、 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1, 7-29, 44-67, 116- 122, 130-135
X	Yagi M. et al, "Selective Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Receptor Autophosphorylation and PDGF- Mediated Cellular Events by a Quinoline Derivative," 1997, Vol. 234, p. 285-292	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47
X	JP 01-246263 A、(イーライ・リリ・アンド・カンパニー)、 1989.10.02、特許請求の範囲、実施例 & EP 326330 A1 & AU 8928728 A & BR 8900356 A & FI 8900423 A & ZA 8900626 A & CN 1034925 A	1, 7-9, 23, 26-29, 44-47
X	JP 2002-536414 A、(アストラゼネカ アクチボラグ)、 2002.10.29、特許請求の範囲、実施例 & WO 2000/47212 A1 & AU 2000/24475 A & NO 2001/03882 A & EP 1154774 A1 & BR 2000/08128 A & KR 2001/102044 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	JP 2000-515114 A、(ゼネカ リミテッド)、2000.11.14、 特許請求の範囲、実施例 & WO 97/22596 A1 & AU 9711061 A & EP 873319 A1 & BR 9612043 A & CN 1205694 A & US 5962458 A & KR 2000/064455 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	WO 95/15758 A1、(ROHNE POULENC ROBER PHARMACEUTICAL INC.) 、1995.06.15、特許請求の範囲、実施例 & AU 9513050 A & US 5480883 A & EP 871448 A1	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	WO 95/24190 A2、(SUGEN, INC.)、1995.09.14、 特許請求の範囲、実施例 & AU 9520968 A	1, 7-9, 27-28, 44-47, 116- 122, 130-135
X	WO 2001/02409 A1、(VERNALIS RESEARCH LIMITED)、2001.01.11 、特許請求の範囲、実施例 & AU 2000/55578 A & EP 1192164 A1 & JP 2003-503504 A	68-70, 72-75, 89, 91-93, 116 -122, 130-135
X	JP 04-217685 A、(ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャフ ト)、1992.08.07、特許請求の範囲、実施例 & EP 447891 A1 & DE 4008726 A & CA 2038521 A	68-70, 72-75 89, 91-93, 116 -122, 130-135

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 2 3 - 1 2 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 2 3 - 1 2 9 は、手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。